

**Réalisation
d'un modèle Hydrodynamique
destiné à l'étude du
Métabolisme de l'Iode chez l'Homme**
(Exploitation des résultats
obtenus par l'iode radio-actif)

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 5 DÉCEMBRE 1955

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

BIZIEN Joseph

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire
Certifié de Parasitologie

Né le 28 Août 1929 à SAINT-BRIEUC (Côtes-du-Nord)



IMPRIMERIE DES BEAUX-ARTS
CAMILLE ANNEQUIN, 19, RUE ROUX-SOIGNAT, LYON

—
1955

RÉALISATION D'UN MODÈLE HYDRODYNAMIQUE
DESTINÉ A L'ÉTUDE DU MÉTABOLISME DE L'IODE
CHEZ L'HOMME

(EXPLOITATION DES RÉSULTATS OBTENUS PAR
L'IODE RADIO-ACTIF)



A MA FEMME

en témoignage de mon affection.

A MES PARENTS

A MES BEAUX-PARENTS

A TOUTE MA FAMILLE

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS

A MES AMIS ET ANCIENS CAMARADES

du PRYTANÉE MILITAIRE de LA FLÈCHE

de l'Ecole du SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR BERNHEIM

*Professeur de Clinique Médicale Infantile
et d'Hygiène du premier âge*

Nous le remercions du très grand honneur qu'il nous
a fait en acceptant la Présidence de notre Jury de Thèse.

Qu'il veuille trouver ici le témoignage de notre gratitude
et de notre profond respect.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A NOS JUGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR BERGER

Directeur du Laboratoire de Physique Biologique

Il nous a inspiré le sujet de cette Thèse.
Au cours de deux années passées dans son laboratoire,
il ne nous a épargnés ni les conseils, ni les encouragements.
Nous l'en remercions et l'assurons de nos sentiments respectueux.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ DARGENT

Nous le remercions vivement d'avoir accepté de faire
partie de notre Jury.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ GUINET

Il a bien voulu être l'un de nos juges.
Nous tenons à lui exprimer notre reconnaissance.

A MONSIEUR LE MÉDECIN GÉNÉRAL GIRAUD
Professeur agrégé du Val-de-Grâce
Directeur de l'Ecole du Service de Santé Militaire
et de l'Hôpital Militaire d'Instruction Des Genettes

A NOS MAITRES DES HOPITAUX CIVILS
ET DE LA FACULTE DE MEDECINE DE LYON

A NOS MAITRES DES HOPITAUX MILITAIRES
et spécialement à :

MONSIEUR LE MÉDECIN COLONEL PROTAR
Spécialiste des hôpitaux militaires
Chef du service d'Electro-radiologie de l'hôpital Des Genettes

Au cours d'une année passée dans son service il a été pour nous un maître plein de bonté. Par ses conseils et la richesse de son enseignement il nous a appris à aimer sa spécialité. Qu'il trouve ici l'hommage de notre respectueuse gratitude.

MONSIEUR LE MÉDECIN-COMMANDANT HUSSON
Spécialiste d'électro-radiologie des hôpitaux militaires

MESSIEURS LES MÉDECINS CAPITAINES ASSISTANTS
du service d'électro-radiologie de l'hôpital Des Genettes

Nous tenons à remercier ici tous ceux qui, au laboratoire de Physique Biologique, ont apporté à la réalisation de cette thèse, leur aide et leurs conseils :

MONSIEUR LE DOCTEUR MORET
Chef des Travaux Pratiques

M^{LLE} PERRET, M. GUIOT-DESVARENNES,
M^{ME} LAMBERT et M. PERRIN

Nous les assurons de notre reconnaissance.

INTRODUCTION

Il y a quelque cent cinquante ans, alors qu'on en ignorait totalement les causes, les symptômes des affections thyroïdiennes avaient déjà été décrits par FLAJANI (1800), PARRY (1825), BASEDOW (1840), GRAVES (1843), pour l'hyperthyroïdie, et par GULL (1873), et ORDT (1877) qui donna son nom au myxœdème.

Depuis, de nombreux auteurs ont, dans des domaines très variés (Physiologie, Chimie, Biologie) réalisé d'importantes découvertes qui ont augmenté d'autant nos connaissances de la fonction thyroïdienne.

On doit à KOCHER et à REVERDIN d'avoir, les premiers, décrit les effets physiologiques de la thyroïdectomie et d'avoir rapproché les symptômes du myxœdème, des troubles observés après cette intervention (myxœdème post-opératoire de REVERDIN, cachexie strumipriva de KOCHER, 1882-1883).

A la suite de la mise en évidence par BAUMAN en 1895 de la riche teneur en iode du corps thyroïde, de sa découverte l'année suivante d'un principe actif thyroïdien, corrigeant le myxœdème, on vit s'affirmer la notion de sécrétion interne de la thyroïde.

A partir de 1907, GAUTHIER de CHAROLLES, Pierre MARIE, MOEBIUS, attribuèrent la maladie de BASEDOW à une exagération de la sécrétion thyroïdienne, ce qui permettait de distraire cette affection du cadre des maladies du système nerveux, ou des névroses, dans lequel elle était confinée.

On leur doit l'idée de l'opposition clinique et physiopathogénique entre le myxœdème et la maladie de BASEDOW, ainsi que l'idée des lésions glandulaires, cause des symptômes nerveux.

On observait parallèlement de grandes découvertes dans le domaine chimique : OSWALD extrait la thyroglobuline en 1901, KENDALL isole la thyroxine en 1919 ; à la même époque, HARRINGTON et RANDALL extraient la diiodotyrosine ; en 1927, HARRINGTON et BARGER réalisent la synthèse de la thyroxine.

Dès lors on vit apparaître une floraison de tests biologiques, chacun apportant de nouvelles précisions sur la physiologie thyroïdienne et le métabolisme de l'iode.

MAGNUS, LÉVI, SALOMON, ATWATER et BENEDICT soulignent l'importance des troubles du métabolisme de base dans les affections thyroïdiennes.

Quelques années après la découverte de la radioactivité artificielle par M. et Mme JOLIO-CURIE (1934), une nouvelle ère de recherches s'est ouverte, grâce à l'exploration de la fonction thyroïdienne par l'iode radioactif.

JOLIO et COURRIER, puis SUE et LEBLOND utilisant l'iode 128, de période 25 minutes, étudièrent sa fixation par le corps thyroïde et l'influence de l'hormone thyroïdienne et de l'hypophysectomie sur cette fixation.

Avec la découverte de l'iode 131 de période 8 jours, nous disposons maintenant d'un matériel d'investigation infiniment plus maniable.

De nombreux auteurs ont publié un grand nombre de résultats obtenus par ce procédé.

En effet, l'iode radioactif s'est avéré très précieux pour le diagnostic des affections thyroïdiennes et pour le dépistage des métastases des cancers thyroïdiens (10).

Jusqu'à présent, les résultats obtenus ont été interprétés surtout d'une manière *qualitative* et il semble qu'on en ait tiré le maximum de renseignements. De nouvelles ressources nous sont offertes dans le domaine de l'*interprétation quantitative* : mais cette dernière doit faire appel à l'analyse mathématique, ce qui n'est pas sans difficultés :

- La médecine étant considérée comme un art, on est peu habitué à lui voir appliquer des notions mathématiques.

D'autre part, la complexité des phénomènes biologiques est telle qu'il est rarement possible de les décomposer en lois simples de nombre suffisamment petit pour être analysable mathématiquement.

Cependant, dans quelques cas très particuliers, tel que le métabolisme iodé chez le myxœdémateux, le problème est réalisable ; en dehors de ce cas particulier, les phénomènes sont si complexes, qu'il faut faire appel à un appareil réalisant une analogie hydraulique avec le métabolisme de l'iode.

C'est la réalisation d'un tel appareil et l'exposé des premiers résultats obtenus qui fait l'objet de ce travail.

CHAPITRE I

RAPPEL SCHEMATIQUE DU METABOLISME DE L'IODE CHEZ L'HOMME NORMAL

Nous connaissons actuellement assez bien le trajet suivi par un atome d'iode depuis son introduction dans l'organisme par voie alimentaire, jusqu'à son excrétion.

Le schéma que nous détaillons ici concerne le destin d'une dose d'iode de l'ordre de 100 microgrammes, c'est-à-dire du même ordre de grandeur que la quantité d'iode alimentaire quotidienne ; les phénomènes sont en effet différents avec des doses plus élevées.

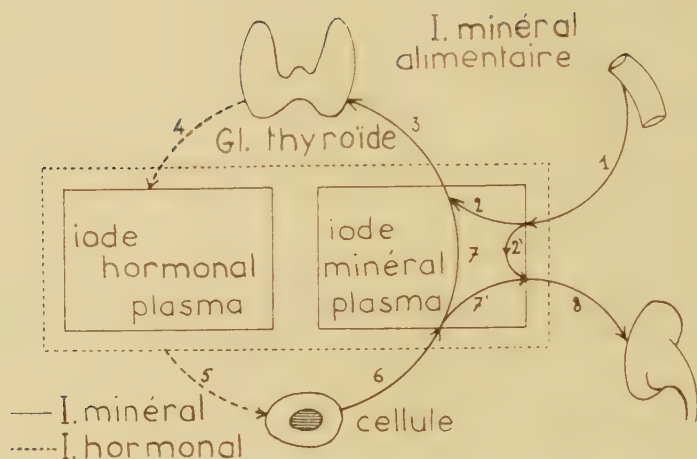
Nous considérons le cas d'un sujet indemne de toute affection thyroïdienne ou rénale et qui n'est soumis à aucun régime ou traitement médicamenteux quel qu'il soit.

L'iode est :

- rapidement absorbé par le tube digestif
- dilué dans le plasma et les liquides interstitiels

puis simultanément il tend à être :

- fixé par le corps thyroïde
- ou éliminé sous forme minérale par les urines
- ou enfin, d'une manière plus accessoire, fixé ou éliminé par quelques organes autres que le corps thyroïde (fig. 1).



- Schéma du métabolisme iodé -

FIGURE 1

1 - RÉSORPTION PAR LE TUBE DIGESTIF.

Elle est très précoce, car trois à six minutes après l'absorption d'une dose marquée, on peut mettre en évidence la présence d'iode radioactif dans le corps thyroïde.

Elle est quasi complète, atteignant :

- 75 % de la quantité ingérée en 1 heure
- 95 % » » en 3 heures.

La quantité trouvée dans les fèces dépasse rarement 4 à 5 % (KEATING (7) 2 %).

On peut donc admettre, sauf cas exceptionnel, une absorption de 95 % au moins terminée en trois heures : (trajet 1).

2 - DILUTION DES LIQUIDES BIOLOGIQUES.

L'iode se dilue de façon homogène dans le sang circulant ; on le trouve en majeure partie dans le plasma.

Il est probable qu'un équilibre s'établit entre le sang et les liquides interstitiels, mais on manque de données précises à ce sujet. L'iode présent dans la circulation est soumis à diverses sollicitations de la part d'organes qui entrent simultanément en compétition :

- le corps thyroïde pour le fixer (trajet 2)
- le rein pour l'éliminer (trajet 2')
- divers organes sont également capables d'en fixer une très faible partie (fixation extrathyroïdienne, non représentée).

D'autre part, la sortie d'iode vers ces organes est en partie compensée par le retour vers le milieu sanguin de l'iode minéral résultant de la destruction de l'hormone, après son utilisation par les organes effecteurs (trajet 6).

3 - FIXATION PAR LE CORPS THYROÏDE.

Dans le corps thyroïde, l'iode sera fixé (trajet 3), accumulé pour être ensuite libéré sous forme hormonale.

Le piégeage de l'iode est fonction de la concentration en iode du sang circulant et du débit sanguin thyroïdien.

On peut donc parler de clearance thyroïdienne et celle-ci peut se calculer par la relation :

$$\frac{G(t)}{(I)}$$

$G(t)$ étant la quantité d'iode fixée par la glande pendant l'intervalle de temps t (une minute par exemple) et (I) la concentration moyenne du sang en iode pendant cet intervalle.

Quant à l'accumulation, elle est le résultat de deux mécanismes :

- piégeage de l'iode par la cellule thyroïdienne
- incorporation de l'iode piégé dans l'hormone thyroïdienne.

Cette transformation comprend :

- l'oxydation de I^- en I
- l'incorporation de l'iode à des molécules organiques.

Les premiers acides aminés iodés ainsi formés sont la monoiodyrosine et la diiodotyrosine ; ils sont ensuite transformés en hormone thyroïdienne : diiodothyronine, triiodothyronine et tétraiodothyronine (thyroxine). Ces corps peuvent être stockés dans la colloïde des vésicules sous forme de thyroglobuline qui, par protéolyse enzymatique libère les hormones dans la circulation générale en fonction des besoins de l'organisme.

(Ces étapes intermédiaires de la transformation de l'iode minéral en iode hormonal n'ont pas été figurées sur le schéma).

Toute la partie thyroïdienne du métabolisme iodé est sous l'influence de l'hormone thyroïdienne (T.S.H.) : en effet une injection d'hormone thyroïdienne entraîne les réactions suivantes :

- libération de l'hormone stockée par les vésicules, dans la circulation générale, dès les premières heures : les vésicules se vident.
- augmentation du piégeage de l'iode après 48 heures.
- augmentation consécutive de la quantité d'hormone synthétisée.

4 - AU NIVEAU DES EFFECTEURS PÉRIPHÉRIQUES.

L'iode hormonal sécrété par la thyroïde en fonction des besoins de l'organisme (trajet 4) est transporté par le sang et les liquides interstitiels jusqu'aux effecteurs périphériques (trajet 5). Là, l'hormone se trouve dégradée en cours d'utilisation, et l'iode minéral ainsi libéré retourne dans le sang (trajet 6) où il est réutilisé comme précédemment, c'est-à-dire à nouveau sollicité :

- en partie par les reins (trajet 7')
- en partie par le corps thyroïde (trajet 7).

Une faible proportion de l'iode hormonal est catabolisée au niveau du foie et rejetée par la voie biliaire : on le retrouve dans les fèces (6 microgrammes par jour environ selon D. S. RIGGS (6)).

5 - EXCRÉTION URINAIRE DE L'IODE CIRCULANT.

L'iode est extrait du sang par le rein sous forme minérale (trajet 8) soit qu'il provienne directement de l'alimentation (trajet 2'), soit qu'il provienne de la dégradation de l'hormone après son utilisation (trajet 7').

Par suite de la compétition entre le corps thyroïde et le rein, le taux d'élimination urinaire de l'iode dépend étroitement du taux de fixation thyroïdienne et l'on comprend aisément que toute perturbation de l'une de ces fonctions retentira sur l'autre et inversement. Cette notion est très importante pour la compréhension de l'étude quantitative qui va suivre.

On peut définir la clearance rénale par le rapport :

$$\frac{U(t)}{(I)}$$

$U(t)$ étant la quantité d'iode éliminée par le rein dans l'unité de temps et (I) la concentration moyenne du sang en iode pendant cet intervalle de temps. L'élimination urinaire de l'iode chez le sujet sain est exclusivement minérale. On sait cependant qu'au cours de diverses atteintes du filtre rénal (néphrose lipoïdique par exemple) l'élimination peut se faire en partie sous forme de composés organiques iodés.

6 - FIXATION ET ÉLIMINATION ACCESSOIRES DE L'IODE CIRCULANT.

Parmi les organes extrathyroïdiens, capables de fixer l'iode, nous retiendrons :

les muscles et le foie déjà cité, la sueur, l'air expiré, et les glandes salivaires.

W. T. SALTER et all. (14) se sont attachés à mesurer la radioactivité de l'air expiré chez le sujet sain après ingestion d'une dose marquée : ils ont montré que celle-ci croît très rapidement pour atteindre son maximum dès la première heure après l'ingestion et décroît ensuite très rapidement pour devenir inappréciable dès la vingtième heure.

Plus importante doit être l'action des glandes salivaires qui prélèvent une partie de l'iode sanguin sous forme minérale, et le déversent dans le tractus digestif où il est en majeure partie récupéré par l'absorption intestinale. A ce propos, C. H. JAIMET et H. G. THODE (13) de l'Université Mac Master Hamilton (Ontario) ont récemment publié un nouveau test du métabolisme thyroïdien fondé sur les mesures de radioactivité de la salive, 24 heures après ingestion de 50 microcuries d'I 131. Ce test est basé sur le fait que la concentration en iode minéral est, dans la salive, 30 fois supérieure à celle du sang et que la salive interviendrait activement selon FAWCETT et KIRKWOOD dans la dégradation de l'iode hormonal en iode minéral.

Chez l'homme, on peut estimer « l'index de l'utilisation extrathyroïdienne de l'iode » à 13 % de la dose totale ingérée : KEATING (7). Si l'on tient compte dans ce chiffre de l'élimination fécale, on

voit que la fixation extrathyroïdienne est au plus égale à 10 % de la dose totale ingérée, DAUDIN-CLAVAUD (8) ayant réalisé des mesures de radioactivité au quatrième jour sur l'ensemble de l'organisme, en éliminant à l'aide d'un écran de plomb, le rayonnement issu de la glande thyroïde, situe le taux de fixation extrathyroïdienne entre 2 et 12 % ; moyenne : 5 à 6 %.

Ces actions relativement peu importantes n'ont pas été considérées dans notre étude expérimentale, mais nous en avons tenu compte dans nos approximations.

Nous n'avons fait ici qu'esquisser la question complexe du métabolisme de l'iode ; c'est ce métabolisme que l'on s'efforce chaque jour de préciser par les explorations à l'aide du radioiode, et qui, considéré sous son *aspect quantitatif*, est le but même de cette étude.

CHAPITRE II

METHODE D'EXPLORATION DU METABOLISME IODE

1 - PRINCIPE.

La méthode que nous décrivons ici est celle qui est pratiquée au laboratoire de physique biologique de la Faculté de Médecine de Lyon. Elle consiste à administrer au sujet une certaine quantité d'iode 131 par voie bucale et à suivre le cheminement de cet iode dans l'organisme en opérant des mesures précises de radioactivité avec un compteur de GEIGER-MULLER, sur :

- le sang
- les urines
- la région thyroïdienne.

Ces mesures sont complétées par un dosage de l'iode stable (mesure de l'iodémie protidique) ; la date à laquelle la dose est absorbée est prise comme origine des temps pour les mesures qui vont être faites, et l'activité de la dose au moment de l'ingestion est celle à laquelle seront rapportées toutes les mesures des activités réalisées ultérieurement.

2 - PRÉPARATION DU SUJET.

Le sujet est mis dans des conditions telles que les mesures qui vont être faites soient le reflet exact de son métabolisme iodé. On évite que celui-ci soit troublé par :

- des apports d'iode intempestifs récents (JUGOL, Iode, DILVASFNE, produits iodés de contraste utilisés en radiologie, etc...)
- des modificateurs du métabolisme de l'iode (extraits thyroïdiens, œstrogènes).

— des conditions physiologiques perturbant le métabolisme : gestation (on tient compte en outre du danger des radiations sur le développement fœtal).

— et par divers produits qui, comme le thiocyanate de potassium et la diméthylldithiohydantoïne, viennent également perturber les résultats : (M. BERGER et P. GUINET, 12 et 12 bis).

Pour que l'absorption ne soit pas troublée ou diminuée au niveau du tube digestif, le sujet doit être à jeun et doit le rester deux heures après l'ingestion.

3 - PRISE DE LA DOSE.

La dose habituelle est de 100 microcuries (μC), diluée dans environ 100 microgrammes (μg) d'iode stable, soit du même ordre de grandeur que la quantité d'iode alimentaire quotidienne.

On prépare également une seconde dose en tous points identique à celle que le malade a ingérée : elle servira « d'échantillon témoin » (aliquot) à l'activité duquel, toutes les autres activités seront rapportées, ce qui permettra d'exprimer tous les résultats en % de la dose totale ingérée.

4 - RÉALISATION DES MESURES.

a) *Mesures de la radioactivité des urines.*

Le malade doit avoir uriné avant la prise du radioiode ; dès ce moment, toutes les urines seront collectées dans un même flacon et conservées jusqu'à la prise des échantillons. Celle-ci est faite à la deuxième heure, à la quatrième, 6^e, 8^e, 20^e puis à la 48^e heure après l'ingestion de la dose.

À chacune de ces heures, on prélève un échantillon sur *la totalité des urines émises depuis le prélèvement précédent* et on note l'heure exacte du prélèvement ainsi que le volume des urines sur lesquelles il a été pris, puis on jette le reste.

On étale 1/10 de cm^3 de ces urines sur un papier filtre collé à un disque d'aluminium ayant les dimensions exactes de la fenêtre du compteur de GEIGER-MULLER, et on détermine le % de la dose contenue dans chacun de ces volumes ; on additionne les % obtenus dans les différents prélèvements pour obtenir une courbe cumulative : cette courbe représente le % de la dose éliminée par les urines en fonction du temps.

b) *Mesures externes de la fixation thyroïdienne.*

Un dispositif permet de mesurer la quantité d'iode radioactif contenue dans la glande thyroïde (17). On réalise les mesures à la 6^e, 24^e et 48^e heure après l'ingestion :

— sur la région thyroïdienne

— sur la dose témoin ; cette dernière mesure nous donne l'activité de la dose totale, ce qui permet d'obtenir la valeur de la fixation thyroïdienne exprimée en % de la dose totale ingérée.

c) *Mesures de la radioactivité du sang.*

Pour des raisons de commodités matérielles, les mesures sont faites 24 heures après l'ingestion ; on prélève une dizaine de cm³ de sang par ponction veineuse et on récupère le sérum après rétraction du caillot. Ce sérum servira aux mesures de la radioactivité du sang total, de la fraction protéique, de la fraction minérale et aux mesures de l'iodémie protidique.

Pour séparer les deux fractions iodées du sérum, on précipite les protéines par l'hydroxyde de zinc (technique de SOMOGYI).

Le surnageant qui contient la fraction minérale est à son tour précipité par le nitrate d'argent. Le sérum total et les précipités obtenus sont étalés sur des disques comme précédemment, séchés, pesés et placés sous la fenêtre du compteur.

d) *Mesures de l'iodémie protidique.*

On prélève 1 cm³ du sérum recueilli à la 24^e heure, on précipite les protéines par l'hydroxyde de zinc, et on réalise la minéralisation du précipité en le traitant par le carbonate de soude et l'acide chlorhydrique.

L'iode minéral ainsi formé est dosé par colorimétrie selon la méthode catalytique de SANDELL et KOLTHOFF, basée sur la réaction d'oxydo-réduction entre le sulfate cérique et l'acide arsénieux en milieu acide. Cette réaction, dont la vitesse est proportionnelle à la concentration en iode, se traduit par une décoloration de la solution qui est normalement jaune.

Cette décoloration est appréciée par des mesures de densité optique, et en se reportant à une courbe d'étalonnage, on obtient la concentration en iode de la solution à 1/100 de µg près.

c) *Mesures de l'iode urinaire.*

On peut également doser l'iode stable (I 127) des urines sous ses deux formes (minérale et protéique).

5 - EXPRESSION DES RÉSULTATS.

On obtient pour chaque étalement le témoignage d'une certaine radioactivité caractérisée par un nombre de coups par minute. Il convient de ramener toutes ces activités à une commune mesure qui est celle de la dose totale au moment de l'ingestion. Cette activité est mesurée sur l'aliquot, préparé comme nous l'avons vu, en même temps que la dose destinée au malade.

Tous ces résultats sont reportés sur un graphique où l'on note en abscisse le temps en heures ou en jours, et en ordonnées les concentrations en % de la dose totale. On obtient ainsi une famille de courbes, d'aspect très différent selon que le sujet est sain ou porteur d'une affection thyroïdienne.

Nous allons tenter d'analyser ces différentes variétés de courbes.

CHAPITRE III

LES RESULTATS NORMAUX — ESSAI D'INTERPRETATION

1 - LES RÉSULTATS NORMAUX.

Les résultats de ces mesures exprimées en % de la dose ingérée sont traduits graphiquement en fonction du temps, sous forme de quatre courbes représentatives :

- de la fixation thyroïdienne
- de l'élimination urinaire
- des activités totale, protéique et minérale d'un litre de sérum.

On y note en outre la valeur de l'iodémie protidique (voir schéma n° 2).

a) *La courbe de fixation thyroïdienne* est caractérisée par une ascension rapide pendant les 24 premières heures, puis croît plus lentement et présente un plateau du 2^e au 4^e ou 5^e jour.

SEED, JAFFE et BAUMEISTER (15) sur une statistique de 229 cas d'euthyroïdiens donnent une moyenne de 29 % d'iode radioactif fixé à la 24^e heure.

GILBERT-DREYFUS et ZARA (16) situent le taux maximum de fixation thyroïdienne entre 20 et 40 %.

KEATING et all. (7) donnent comme moyenne $18,5 \pm 4,6$ %, alors que D. S. RIGGS (6) l'estime à 32,7 % et P. DAUDIN-CLAVAUD (8) entre 38 et 49 %.

De telles différences entre les auteurs peuvent sans doute être attribuées à des variantes dans les techniques d'examen.

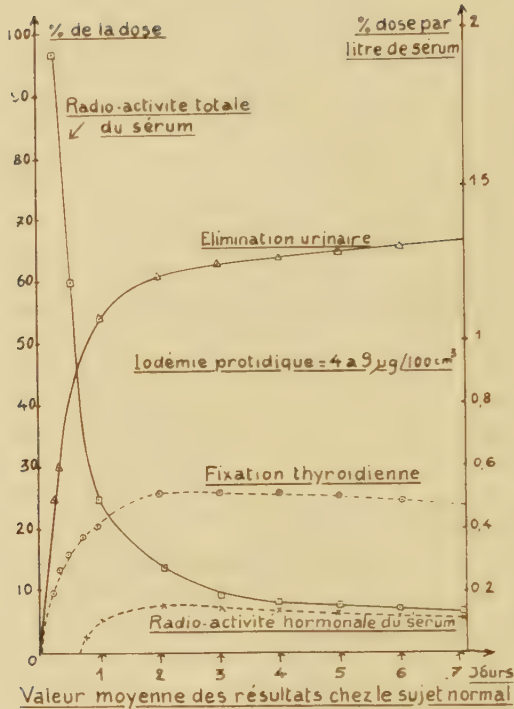


FIGURE 2

b) La courbe d'élimination urinaire croît beaucoup plus vite, atteint 60 % vers la 24^e heure, 65 % à la 48^e heure et se prolonge ensuite par un plateau légèrement ascendant.

Pour SEED, on trouverait en moyenne 50 % de radioiode excrété à la 24^e heure et pour KEATING un plateau tendant vers $68,4 \pm 1,2$ %.

c) Les courbes de radioactivité du sérum sont représentées à une échelle 50 fois plus grande environ étant donné la faible radioactivité du sang.

L'absorption intestinale étant très rapide, l'iode minéral atteint son maximum dans le sang avec le taux de 3 à 4 % par litre de sérum, dès les premières heures après l'ingestion. Puis il décroît très rapidement pour atteindre 0,1 % vers la 24^e heure et moins de 0,1 % après la 48^e heure (KEATING et ALBERT).

La fraction hormonale apparaît avec un retard de 12 à 24 heures environ ; elle est alors inférieure à 0,1 % puis elle atteint 0,2 % vers la 48^e heure et se maintient en plateau à ce taux.

La courbe de la radioactivité totale du sang (dont l'ordonnée à chaque instant est obtenue en additionnant les ordonnées des deux précédentes) est d'abord confondue avec la courbe de la fraction minérale seule, puis s'en sépare vers la 24^e heure où elle atteint 0,5 % ; sa pente diminue de telle sorte qu'elle tend de manière asymptotique vers le plateau représentant la radioactivité de la fraction hormonale.

Le rapport de CLARKE :

$$\frac{\text{radioiode protidique}}{\text{radioiode total}}$$

mesuré à la 24^e heure, ou « conversion ratio » est en général inférieur à 40 % chez le sujet normal. Il tend à augmenter les jours suivants, et sa valeur au 4^e jour est comprise entre 80 et 100 % (DAUDIN-CLAVAUD, 8).

d) *Mesure de l'iodémie protidique :*

Elle donne des résultats relativement constants d'un sujet à l'autre. On peut considérer comme normales les valeurs de : 4 à 9 $\mu\text{g}/100 \text{ cm}^3$.

2 - INTERPRÉTATION QUALITATIVE.

Les courbes de fixation thyroïdienne et d'élimination urinaire ont une allure d'exponentielles, ainsi que l'on peut s'en rendre compte en les traçant sur des graphiques à coordonnées semi-logarithmiques.

Pour la courbe d'élimination urinaire notamment, on peut mettre en évidence par cette méthode, deux portions d'aspects différents :

— la première, de forte pente correspond à l'élimination de l'iode minéral sanguin provenant directement de l'absorption intestinale,

— la deuxième, de pente moins forte correspond à l'élimination de l'iode minéral libéré au cours de la dégradation de l'hormone par les organes effecteurs.

Quant à la courbe de radioactivité thyroïdienne, sa rapide ascension traduit l'avidité de la glande pour l'iode minéral, son maximum indique le moment où la sortie d'iode sous forme d'hormone marquée compense exactement l'accumulation de radioiode sous forme minérale. La courbe de radioactivité totale du sang présente une brève et rapide ascension initiale traduisant l'absorption intestinale du radioiode, puis à partir de ce maximum prend une allure d'exponentielle décroissante.

Le retard d'apparition du radioiode protéique correspond au temps nécessaire pour la transformation de l'iode ionique en iode hormonal et son passage dans le sang. Sa courbe atteint un plateau à partir du moment où la sortie d'iode protéique de la glande thyroïde est régulièrement compensée par la destruction d'hormone marquée au niveau des tissus.

Cette interprétation qualitative des résultats normaux n'est qu'une suite de déductions basées sur quelques notions simples du métabolisme iodé. Mais l'ensemble des renseignements que l'on peut obtenir par cette méthode étant assez restreint, nous allons être amenés à considérer les faits d'une manière plus détaillée et plus rigoureuse, à savoir sous leur aspect quantitatif.

3 - BASES DE L'INTERPRÉTATION QUANTITATIVE.

a) *Données du problème.*

Les lois qui sont déterminées expérimentalement par des mesures de radioactivité chez les sujets ayant absorbé une dose traceur de radioiode, ne montrent qu'un aspect « fugace » du métabolisme iodé ; celui de cette dose traceur. Or ce qu'il importe de connaître, c'est le métabolisme de l'iode stable dans l'organisme au moment de l'examen. Il faudra donc, à partir des résultats obtenus graphiquement au cours de l'exploration radioiodée, remonter par l'analyse mathématique jusqu'aux constantes caractéristiques du métabolisme de l'iode

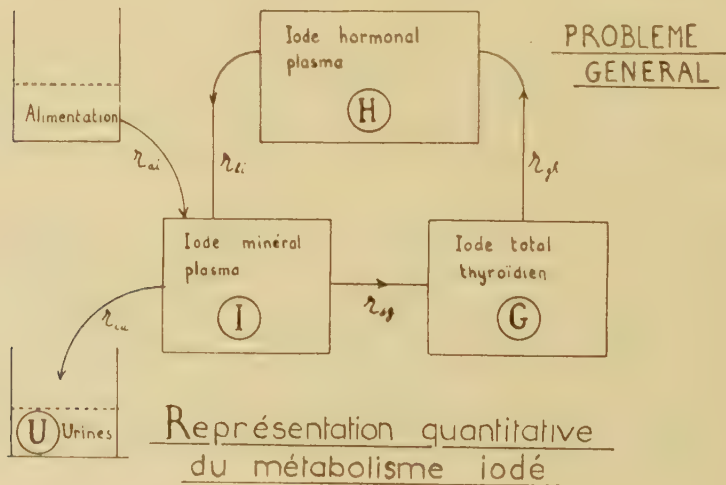


FIGURE 3

stable. Pour définir ces constantes, nous reconsidérons maintenant les principales étapes du cycle de l'iode dans l'organisme, en les groupant dans un schéma composé d'un certain nombre de compartiments (voir schéma n° 3).

Les volumes de ces compartiments représentent les quantités d'iode supposées présentes dans les milieux considérés.

Le compartiment (I) représente l'iode minéral du sang et des liquides extracellulaires.

Le compartiment (G) représente tout l'iode contenu dans la glande thyroïde.

Le compartiment (H) représente l'iode hormonal du plasma et des liquides interstitiels.

Ces compartiments se vident les uns dans les autres et nous les relierons par des flèches qui représentent le nombre constant d'atomes d'iode qui va d'un compartiment vers l'autre dans l'unité de temps.

b) *Notion de régime permanent.*

Nous supposons ensuite que nous nous trouvons placés dans l'ensemble des conditions *idéales* suivantes :

- quantité d'iode minéral constante en (I)
- » » total » en (G)
- » » hormonal » en (H)

Ceci revient à dire que nous considérons constants les volumes des compartiments (I), (G) et (H) et que dans chacun d'eux il rentre autant d'iode qu'il en sort par unité de temps.

Par suite les grandeurs qui définissent le métabolisme de l'iode : *volumes et débits* sont des grandeurs essentiellement fixes.

Pour que (G) soit constant, il faut admettre que la quantité d'iode minéral captée à chaque instant par la glande thyroïde est exactement compensée par la quantité d'iode qui quitte la glande sous forme hormonale au même instant.

Dire que (H) est constant suppose que la synthèse de l'hormone et sa dégradation au niveau des tissus s'équilibrent exactement pour maintenir une iodémie protidique constante.

Pour que (1) soit constant, il faut évidemment que le sujet reçoive une ration alimentaire telle qu'elle compense exactement les besoins journaliers en iode : autrement dit il faut qu'à chaque instant la quantité éliminée par l'ensemble des émonctoires soit exactement égale à la quantité absorbée au niveau du tractus digestif. Ainsi défini, le métabolisme de l'iode est représenté par un état d'équilibre entre les différents compartiments qui figurent les principales étapes de son cycle dans l'organisme.

Et si nous considérons des temps $t=0$, $t=t'$, $t=\infty$, les quantités d'I stable en (I), (G), (H) n'auront pas changé et les débits d'un compartiment vers l'autre, non plus.

Il s'agit donc là d'un régime permanent, si nous admettons les approximations et conventions précédentes.

Ces conventions sont-elles admissibles ?

Il semble *a priori* peu probable que l'on puisse ne pas tenir compte des fluctuations de l'iodémie provoquées par l'horaire des repas, des variations de thyroïdémie et d'utilisation cellulaire de l'hormone, en relation avec l'activité physiologique du moment, etc...

En réalité nous supposons que ces fluctuations sont suffisamment lentes et de faible amplitude, et que les intervalles de temps considérés sont suffisamment courts pour que ces variations y soient négligeables. Nous serons alors bien en présence d'un régime permanent.

c) Notion de régime transitoire :

Si nous introduisons dans le circuit une infime quantité de radioiode que nous supposons suffisamment petite pour ne pas rompre cet équilibre, et si nous étudions sa répartition dans les différents compartiments en fonction du temps, il est évident que nous la trouverons très variable d'un moment à l'autre.

Les atomes de radioiode subissant une dilution isotopique parmi leurs frères stables, la quantité de radioiode qui passera de (I) vers (G) par exemple pendant un temps donné sera proportionnelle à :

$$\frac{i^*}{i^* + i}$$

rapport du nombre des atomes radioactifs en (I), soit i^* au nombre total d'atomes en (I) au même moment.

i^* étant négligeable devant i , nous pouvons écrire proportionnel à :

$$\frac{i^* \text{ (radioactifs)}}{i \text{ (stables)}}$$

c'est-à-dire par définition à la *radioactivité spécifique*.

Or ce rapport est aussi une fonction du temps et même si rien n'est changé dans les conditions du régime permanent défini ci-dessus, le passage des atomes de radioiode d'un compartiment vers un autre ne sera plus une fonction simple du temps.

Si par exemple au temps : $t = 0$ nous admettons que tout le radioiode absorbé se trouve dans le sang sous forme minérale, au temps : $t = t'$ nous en aurons beaucoup moins dans le sang, une partie dans la thyroïde, une partie éliminée par les émonctoires et au temps : $t = \infty$ il n'y en aura plus dans ces divers compartiments, la quantité totale ayant été éliminée.

Les variations de la radioactivité dans les différents compartiments en fonction du temps obéissent donc aux lois d'un régime transitoire. Ces lois sont connues graphiquement ; elles doivent par l'analyse mathématique nous permettre de retrouver les constantes du régime permanent qui sont celles du métabolisme de l'iode stable.

Le problème se ramène donc à ceci :

Ayant en mains des courbes de radioactivité, symbole d'un régime transitoire à un moment donné, en déduire l'état du régime permanent qui lui sert de « support » au même moment, étant bien entendu que c'est ce régime permanent et lui seul qui peut nous renseigner sur le métabolisme de l'iode stable.

Nous allons tenter de résoudre ce problème dans quelques cas simples.

CHAPITRE IV

ANALYSE MATHÉMATIQUE DU MÉTABOLISME DE L'IODE

Pour analyser mathématiquement le problème du métabolisme de l'iode, nous allons considérer l'ensemble des compartiments se vidant les uns dans les autres, tel qu'on vient de le décrire, et nous allons être amenés à définir quelques conventions d'écriture.

Une lettre est attribuée à chaque compartiment : cette lettre est l'initiale du mot principal de l'expression qui définit la nature du compartiment considéré,

exemples :

G pour la *glande* thyroïde

I pour l'iode minéral sanguin (ou iode IONIQUE)

H pour l'iode HORMONAL extra-thyroïdien.

U représente les excréctions en majeure partie par la voie URINAIRE.

Chaque lettre est utilisée de la manière suivante :

majuscules entre parenthèses : nom du compartiment.

majuscules sans » : *quantité totale* d'iode contenu dans ce compartiment.

minuscules avec astérisque : *quantité d'iode radioactif* contenu dans ce compartiment, à un instant t -

minuscules sans » : *quantité d'iode stable* contenu dans ce compartiment à un instant quelconque : t .

exemples : Le compartiment iode minéral sanguin (I) contient au total I atomes d'iode, dont i^* sous forme radioactive et i stables.

La même convention s'applique à chaque compartiment.

Nous appelons i^* la quantité d'iode radioactif contenue dans le sang au début de l'expérience, c'est-à-dire à l'instant $t = 0$, où l'on suppose que la dose ingérée a été totalement absorbée et uniformément répartie dans le sang.

Le nombre constant d'atomes qui dans l'unité de temps, passe d'un compartiment vers l'autre, est représenté par la lettre : r complétée en indice par les deux lettres attribuées aux compartiments, la première nommée étant celle du compartiment qui se vide dans l'autre.

exemple : r_{hi} = nombre constant d'atomes qui à chaque unité de temps passe de (H) vers (I).

Mêmes conventions pour : r_{ig} , r_{iu} , r_{gh} .

Nous admettons que r_{ig} et r_{iu} sont proportionnels :

1) au débit sanguin,

2) à la concentration sanguine en iode, et par suite à la quantité d'iode minéral sanguin I , c'est-à-dire qu'ils obéissent aux lois de diffusion simple à travers une membrane,

et l'on peut écrire : $r_{ig} = k_{ig} \cdot I$

$$r_{iu} = k_{iu} \cdot I$$

d'où :

$$k_{ig} = \frac{r_{ig}}{I} \quad \text{et} \quad k_{iu} = \frac{r_{iu}}{I}$$

c'est dire que k_{iu} représente la proportion du nombre total d'atomes de (I) qui passe de (I) vers (U) dans l'unité de temps : et par suite k_{iu} représente une *clearance*.

On admettra également que r_{gh} est proportionnel à G , ce qui suppose que l'ensemble des réactions chimiques qui aboutit à l'incorporation de l'iode dans l'hormone thyroïdienne, peut être assimilé à une réaction

du premier ordre, et $k_{gh} = \frac{r_{gh}}{G}$ = constante (puisque G est supposé constant).

On conviendra de même que pour que l'iodémie protidique soit constante, il faut que la destruction hormonale au niveau des tissus lui soit proportionnelle ; d'où $r_{hi} = k_{hi} \cdot H$

$$\text{et } k_{hi} = \frac{r_{hi}}{H}$$

D'après les conditions du régime permanent :

$G, H, I, k_{iu}, k_{ig}, k_{gh}, k_{hi}$ sont des constantes. Elles caractérisent

le métabolisme de l'iode stable (régime permanent).

i^*, g^*, u^*, h^* sont des variables : elles caractérisent le régime transitoire.

Les $r_{..}$ (et les $k_{..}$) sont les mêmes pour les atomes stables et les atomes radioactifs.

Remarque : 1) Pour faciliter l'exposition du problème, nous avons considéré des nombres d'atomes stables ou radioactifs ; en fait dans toutes les mesures, ce qui est immédiatement accessible, c'est :

— soit une *masse* (par exemple quantité d'iode stable par litre de sérum)

— soit une *radioactivité* (iode radioactif).

Ces grandeurs sont évidemment proportionnelles au nombre d'atomes correspondant, et il n'y a donc aucun inconvénient à parler de nombre d'atomes, quand il s'agit d'une masse ou d'une activité.

2) Tous les calculs qui vont suivre sont développés d'une façon générale, mais les représentations graphiques sont faites en exprimant les variables i^*, u^*, g^* et h^* en % de la dose initiale, ce qui revient à attribuer à celle-ci (i^*) la valeur 100.

La difficulté de l'étude mathématique dépendant du nombre des compartiments, nous allons maintenant développer les calculs par ordre de difficulté croissante, ce qui amène à étudier dans l'ordre les problèmes à deux, puis trois compartiments, et enfin le problème général.

2. - Problème à deux compartiments. (myxœdème total)

Ce problème peut représenter le cas d'un myxœdémateux total où tout l'iode radioactif contenu dans le sang (I) passerait dans les urines (U). La valeur fonctionnelle de la glande thyroïde étant nulle, il ne subsiste que deux compartiments (U) et (I) (schéma n° 4).

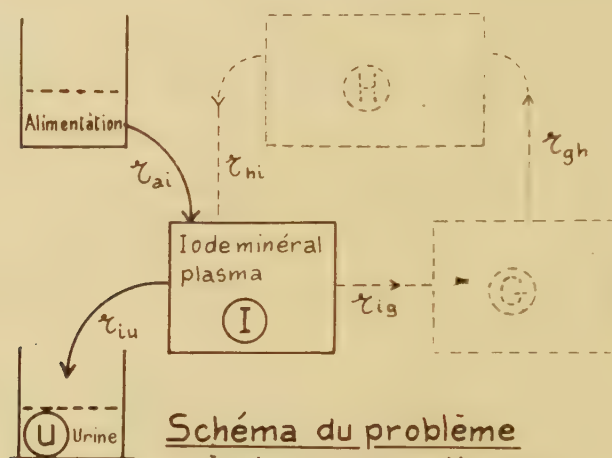


Schéma du problème
à deux compartiments

FIGURE 4

Parmi les r_{iu} atomes qui à chaque instant vont de (I) vers (U), il y en a $r_{iu} \times \frac{i^*}{I}$ qui sont radioactifs.

Donc pendant l'intervalle de temps élémentaire dt , le nombre d'atomes radioactifs di^* qui va de (I) vers (U) est donné par :

$$di^* = r_{iu} \frac{i^*}{I} dt$$

(le signe négatif étant justifié par le caractère décroissant de i^*)

$$\text{ou : } di^* = -k_{iu} i^* dt \quad (1)$$

Nous allons maintenant établir la relation qui permettra de calculer i^* à chaque instant, sachant qu'au temps $t = 0$, il y a i_0^* atomes radioactifs en (I).

L'expression (1) peut s'écrire en séparant les variables :

$$\frac{di^*}{i^*} = -k_{iu} dt \quad (2)$$

et en intégrant dans l'intervalle : 0-t, on a :

$$\int_0^t \frac{di^*}{i^*} = \int_0^t -k_{iu} dt$$

$$\text{ou encore : } \text{Log } i^* - \text{Log } i^*_0 = -k_{iu} t \quad (3)$$

$$\text{Log } \frac{i^*}{i^*_0} = -k_{iu} t$$

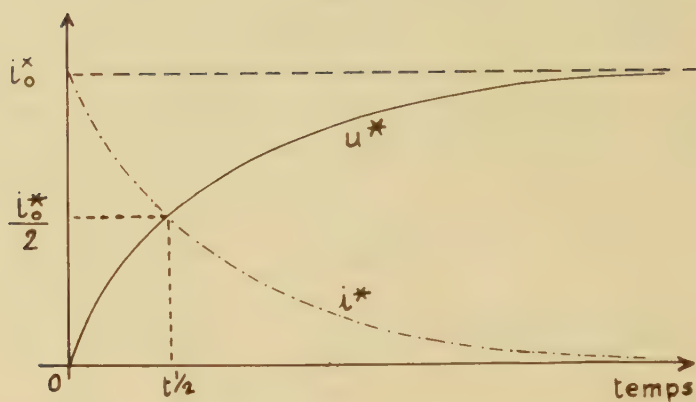
$$\text{d'où : } i^* = i^*_0 e^{-k_{iu} t} \quad (4)$$

Cette relation nous permet de calculer i^* à chaque instant. On voit donc que le nombre d'atomes radioactifs contenu dans (I) est une fonction exponentielle décroissante du temps. Nous appellerons k_{iu} constante de passage des atomes radioactifs de (I) vers (U).

La relation précédente nous permet de calculer u^* ; en effet puisque i^* est le nombre d'atomes marqués restant en (I) en temps t , c'est qu'il en est passé $i^*_0 - i^*$ dans le compartiment (U).

$$\begin{aligned} \text{on a donc : } u^* &= i^*_0 - i^* \\ &= i^*_0 - i^*_0 e^{-k_{iu} t} \end{aligned}$$

$$\text{d'où : } u^* = i^*_0 (1 - e^{-k_{iu} t}) \quad (\text{figure n}^\circ 5)$$



Courbes du problème à deux compartiments

FIGURE 5

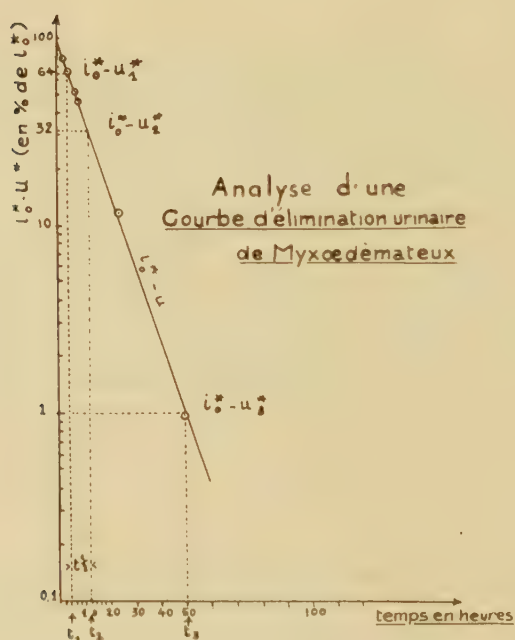


FIGURE 6

Application : Voyons maintenant comment ces relations vont nous permettre de définir le métabolisme iodé chez un myxœdémateux total.

Nous savons que les grandeurs qui définissent ce métabolisme sont les constantes :

$$I, G, H, k_{iu}, k_{ig}, k_{gh}, k_{hi}.$$

Dans le myxœdème envisagé :

$$G = 0; H = 0; k_{ig} = 0; k_{gh} = 0; k_{hi} = 0.$$

I peut être apprécié par un dosage de l'iode stable ; il reste donc à déterminer : k_{iu} , c'est-à-dire la seule constante qui intéresse le métabolisme de l'iode stable dans le cas considéré.

Nous avons fait ces calculs sur plusieurs observations de myxœdémateux et les résultats sont sensiblement les mêmes dans tous les cas. Pour illustrer ce problème nous considérons l'une d'entre elles : celle de Alain PAL... 15 ans, myxœdème total. Les examens pratiqués chez ce malade nous permettent de construire les courbes représentatives des fonctions u^* et i^* .

$$\text{Si la fonction } u^* = i_o^* (1 - e^{-k_{iu} t}), \quad (5)$$

représente le % de i_o^* , éliminé par les urines, la fonction :

$$i_o^* - u^* = i_o^* e^{-k_{iu} t}$$

représente le % de i_o^* qui reste à éliminer par les urines, c'est-à-dire le pourcentage de i_o^* qu'il reste encore dans le sang à l'instant considéré (figure n° 6).

Nous remarquons que la fonction $i_o^* - u^*$ est représentable par une droite, en coordonnées semi-logarithmiques et qu'au temps $t = 0$, la droite ne passe par le point 100 % comme on pourrait s'y attendre, par $i_o^* - u^* = 92$ % dans l'exemple considéré. Cela revient à dire que nous ne pouvons prendre pour i_o^* non pas la dose totale initiale (égale à 100 %), mais la quantité asymptotique qui pourra être éliminée par les urines au bout d'un temps infini.

Les 8 % qui manquent représentent donc l'élimination extra rénale (fèces, sueur, air expiré).

Calcul de k_{iu}

On peut écrire d'après (5) :

$$k_{iu} t_1 = \frac{i_o^* - u_o^*}{i_o^*}$$

et en faisant intervenir les Logarithmes Népériens :

$$k_{iu} t_1 = \text{Log} \frac{i_o^*}{i_o^* - u_o^*}$$

si l'on considère deux instants t_1 et t_2 , correspondant à deux valeurs u_1^* et u_2^* de la fonction u^* , on a :

$$k_{iu} t_1 = \text{Log} \frac{i_o^*}{1_o^* - u_1^*}$$

$$\text{et } k_{iu} t_2 = \text{Log} \frac{i_o^*}{i_o^* - u_2^*}$$

en soustrayant membre à membre, il vient :

$$k_{iu} (t_2 - t_1) = \text{Log} \frac{i_o^*}{i_o^* - u_2^*} - \text{Log} \frac{i_o^*}{i_o^* - u_1^*}$$

$$= \text{Log} \left(\frac{i_o^*}{i_o^* - u_2^*} \times \frac{i_o^* - u_1^*}{i_o^*} \right) = \text{Log} \frac{i_o^* - u_1^*}{i_o^* - u_2^*}$$

$$\text{et } k_{iu} = \frac{\text{Log} \frac{i_0^* - u_1^*}{i_0^* - u_2^*}}{t_2 - t_1} \quad (6)$$

Nous pouvons donc connaissant deux valeurs quelconques u_1^* et u_2^* et les temps correspondants t_1 et t_2 trouver k_{iu}

Pour simplifier les calculs on peut choisir u_2^* et u_1^* de telle manière que :

$$\frac{i_0^* - u_2^*}{i_0^* - u_1^*} = \frac{1}{2}$$

On a alors : $t_2 - t_1 = t_{1/2}$, c'est-à-dire par définition la *période* de la fonction.

Par exemple : $i_0^* - u_1^* = 64 \%$ $t_1 : 4$ heures

$i_0^* - u_2^* = 32 \%$ $t_2 : 11 \text{ h. } 30 \text{ mn.}$

$$t_{1/2} = 11,5 - 4 = 7,5 \text{ heures environ.}$$

On peut pour obtenir plus de précision faire le calcul sur un intervalle de temps correspondant à plusieurs périodes. Ainsi entre le temps $t_3 = 50$ heures où : $i_0^* - u_3^* = 1 \%$ et le temps t_1 (64 %), on a 6 périodes puisque :

$$64 = 1 \times 2^6, \text{ donc :}$$

$$t_{1/2} = \frac{t_3 - t_1}{6} = \frac{50 - 4}{6} = \frac{46}{6} = 7,66 \text{ heures}$$

(valeur très comparable au chiffre obtenu plus haut)

pour trouver k_{iu} nous pouvons appliquer la formule établie précédemment.

$$\text{il vient : } k_{iu} = \frac{\text{Log } 2}{t_{1/2}} = \frac{0,693}{7,66} = 0,0905$$

soit 9.05 % par heure.

Pour l'ensemble de nos observations de myxœdème nous avons trouvé des périodes variant de 6,2 à 7,8 et des valeurs de k_{iu} allant de 8,9 % à 11,2 %, ce qui concorde assez bien avec les chiffres que nous avons pu trouver dans la littérature.

Donc en résumé le myxœdème se caractérise par les constantes suivantes :

$k_{ig} = 0$; $k_{gh} = 0$; $k_{hi} = 0$; et k_{iu} de l'ordre de 10 % par heure.

3. — Problème des trois compartiments — (goître colloïde)

Nous supposons cette fois que la glande thyroïde (G) et les urines (U) se partagent les atomes d'iode extraits du sang (I). Cette glande possède une capacité de stockage infinie : elle est incapable de produire de l'hormone (goître colloïde).

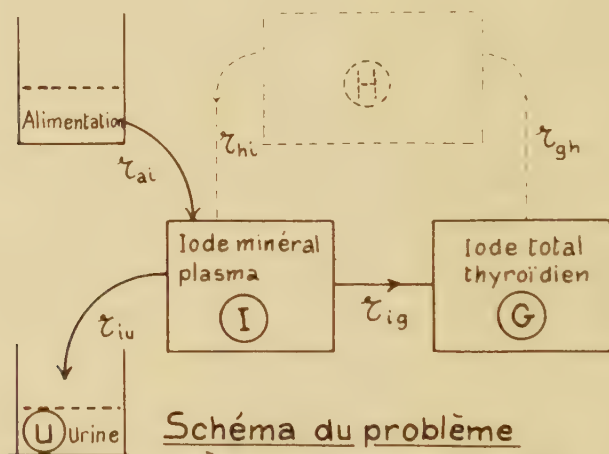


Schéma du problème
à trois compartiments

Nous utilisons les mêmes notations que précédemment. On a donc déjà : $H = 0$; $k_{gh} = 0$; $k_{hi} = 0$

Restent donc à déterminer : k_{iu} et k_{ig} (fig. n° 7).

Pendant l'intervalle de temps élémentaire dt , di^* atomes radioactifs quittent (I). Ces atomes se répartissent ainsi :

$$r_{ig} \frac{i^*}{I} dt \text{ dans (G) et } r_{iu} \frac{i^*}{I} dt \text{ dans (U)}$$

$$\text{d'où : } di^* = - r_{ig} \frac{i^*}{I} dt - r_{iu} \frac{i^*}{I} dt$$

$$= - \left(\frac{r_{ig}}{I} + \frac{r_{iu}}{I} \right) i^* dt \quad (7)$$

et puisque $k_{ig} = \frac{r_{ig}}{I}$ et $k_{iu} = \frac{r_{iu}}{I}$, on peut écrire :

$$di^* = - (k_{ig} + k_{iu}) i^* dt$$

$$\text{d'autre part : } di^* = - (dg^* + du^*) \quad (8)$$

cest-à-dire : quantité qui quitte (I) : somme des quantités qui entrent en (U) et (G). Et enfin nous avons :

$$\frac{du^*}{dg^*} = \frac{r_{iu}}{r_{ig}} = \frac{k_{iu}}{k_{ig}} \quad \text{et} \quad du^* = \frac{k_{iu}}{k_{ig}} dg^*$$

en portant dans (8), il vient :

$$di^* = - \left(dg^* \frac{k_{iu}}{k_{ig}} + dg^* \right) = - dg^* \left(1 + \frac{k_{iu}}{k_{ig}} \right) \quad (9)$$

$$di^* = - dg^* \frac{(k_{ig} + k_{iu})}{k_{ig}}$$

$$\text{et } dg^* = - \frac{k_{ig}}{(k_{ig} + k_{iu})} di^*$$

on aura de même :

$$du^* = - \left(\frac{k_{iu}}{k_{ig} + k_{iu}} \right) di^* \quad (10)$$

reprenons (6) :

$$di^* = - (k_{ig} + k_{iu}) i^* dt$$

la solution en est :

$$i^* = i_o^* e^{-(k_{ig} + k_{iu}) t} \quad (11)$$

ce qui nous donne :

$$di^* = - (k_{ig} + k_{iu}) i_o^* e^{-(k_{ig} + k_{iu}) t} dt \quad (12)$$

portons dans (12) la valeur de dg^* trouvée dans (9), il vient :

$$dg^* = - \left(\frac{k_{ig}}{k_{ig} + k_{iu}} \right) \left(- (k_{ig} + k_{iu}) i_o^* e^{-(k_{ig} + k_{iu}) t} \right) dt$$

$$dg^* = k_{ig} i_o^* e^{-(k_{ig} + k_{iu}) t} dt$$

dont l'intégrale générale est :

$$g^* = - \frac{(k_{ig})}{k_{ig} + k_{iu}} i_o^* e^{-(k_{ig} + k_{iu}) t} + C^{te}$$

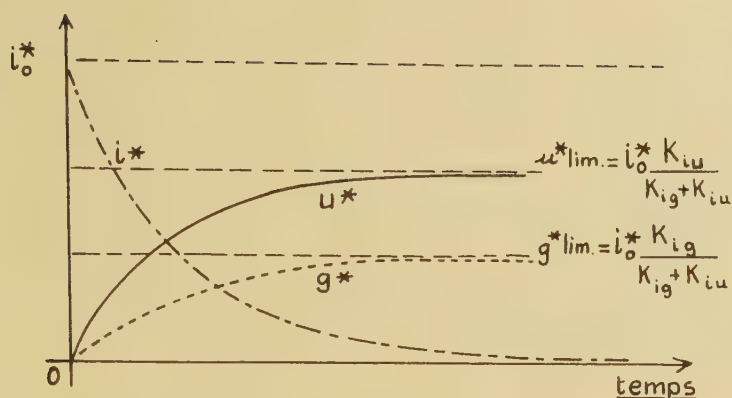
comme au temps $t = 0$, on a : $g^* = 0$, la constante est égale à :

$$\frac{k_{ig}}{k_{ig} + k_{iu}} i_o^*$$

et l'on a finalement :

$$g^* = i_o^* \frac{k_{ig}}{k_{ig} + k_{iu}} (1 - e^{-(k_{ig} + k_{iu}) t})$$

Les trois solutions sont donc les suivantes (fig. n° 8) :



Courbes du problème à trois compartiments

FIGURE 8

$$i^* = i_0^* e^{-(k_{ig} + k_{iu})t} \quad (13)$$

$$g^* = i_0^* \frac{k_{ig}}{k_{ig} + k_{iu}} (1 - e^{-(k_{ig} + k_{iu})t}) \quad (14)$$

$$u^* = i_0^* \frac{k_{iu}}{k_{ig} + k_{iu}} (1 - e^{-(k_{ig} + k_{iu})t}) \quad (15)$$

CONCLUSIONS :

1) Ces trois fonctions ont les mêmes constantes $k_{ig} + k_{iu}$ qui est la constante de disparition de I 131 du sang.

2) Aucune de ces courbes ne nous renseigne sur la fixation thyroïdienne seule, ni sur l'élimination urinaire seule, mais sur le couple rein-thyroïde.

3) Ces courbes permettent d'atteindre $k_{ig} + k_{iu}$ et par suite k_{ig} et k_{iu} . En effet si nous appelons :

g^* (limite) : quantité asymptotique d'iode radioactif fixé par le corps thyroïde au bout d'un temps t infini, nous avons en faisant $t = \text{infini}$ dans la relation (14) :

$$g^* (\text{lim.}) = i^* \frac{k_{ig}}{k_{ig} + k_{iu}}$$

et avec la même définition :

$$u^* (\text{lim.}) = i^* \frac{k_{iu}}{k_{ig} + k_{iu}}$$

On peut maintenant écrire :

$$u^* = u^* (\text{lim.}) (1 - e^{-(k_{ig} + k_{iu})t})$$

$$\text{et } u^* (\text{lim.}) - u^* = u^* (\text{lim.}) e^{-(k_{ig} + k_{iu})t} \quad (16)$$

Cette expression est une fonction exponentielle décroissante. Or à partir de la courbe u^* on peut facilement trouver les valeurs de $u^* (\text{lim.}) - u^*$ à chaque instant et tracer la courbe représentative de (16). Sur un graphique à coordonnées semi-logarithmiques, elle s'inscrit par une droite et il est alors très aisé de trouver graphiquement la constante de cette fonction : la méthode en est identique à celle qui a été indiquée dans le cas du myxœdème total. On obtient donc très facilement la valeur de : $k_{ig} + k_{iu}$, soit a . (Le même résultat pourrait être trouvé en partant de la courbe représentative g^*).

Il existe une autre relation simple entre k_{ig} et k_{iu} en effet, $k_{ig} = g^* (\text{lim.}) \frac{k_{iu}}{u^* (\text{lim.})}$

La valeur de ce rapport peut être très facilement établie graphiquement, soit b .

Dès lors, connaissant : $k_{ig} + k_{iu} = a$

$$\text{et : } \frac{k_{ig}}{k_{iu}} = b$$

On en déduit aisément les valeurs des constantes k_{ig} et k_{iu} ; celles-ci sont très intéressantes à connaître car elles concernent le métabolisme de l'iode lui-même indépendamment du traceur.

Remarque : Ce problème suppose que la thyroïde capte les atomes d'iode radioactif d'une manière cumulative, sans jamais les remettre en circulation, ce qui pourrait se produire dans le cas d'un goître colloïde, ayant une capacité de stockage infinie. Ceci est également valable, avec une certaine approximation, dans le cas du sujet normal, si l'on ne considère qu'un intervalle de temps relativement court (24 premières heures par exemple), intervalle pendant lequel les quantités d'iode protéique marqué libérées par la glande thyroïde restent négligeables. En réalité il n'en est pas toujours ainsi et nous sommes ramenés au problème plus général où l'iode thyroïdien capté part vers un autre compartiment, celui de l'iode hormonal, dont il est extrait à son tour pour être à nouveau déversé dans la circulation sanguine.

Nous ferons de la sorte intervenir la synthèse hormonale et le cycle de réutilisation de l'iode.

3. — PROBLEME GENERAL

Ce problème nous amène à reconsidérer le schéma général du métabolisme de l'iode (schéma n° 3).

Nous utilisons les mêmes notations que précédemment.

Les fonctions i^* , g^* , h^* et u^* peuvent être déterminées graphiquement d'après les résultats expérimentaux.

D'après les conditions du régime permanent, défini plus haut, nous savons que :

$$\begin{array}{llll} \text{I} : & \text{quantité totale d'atomes dans (I)} = C^{\text{te}} \\ \text{de même G} : & \gg \gg \gg \gg (G) = \gg \\ \text{et H} : & \gg \gg \gg \gg (H) = \gg \end{array}$$

En exprimant r_{iu} , r_{ig} , r_{gh} , r_{hi} par rapport à ces constantes, nous avons comme précédemment :

$$k_{ig} = \frac{r_{ig}}{I} \quad k_{iu} = \frac{r_{iu}}{I} \quad k_{hi} = \frac{r_{hi}}{H} \quad k_{gh} = \frac{r_{gh}}{G}$$

et l'on a entre ces constantes et les fonctions ci-dessus les relations :

$$\frac{di^*}{dt} = -(k_{ig} + k_{iu}) i^* + k_{hi} h^*$$

$$\frac{dh^*}{dt} = -k_{hi} h^* + k_{gh} g^*$$

$$\frac{dg^*}{dt} = k_{ig} i^* - k_{gh} g^*$$

$$\frac{du^*}{dt} = k_{iu} i^*$$

avec les conditions initiales suivantes :

$$i_0^* = n ; g_0^* = 0 ; h_0^* = 0 ; u_0^* = 0$$

Il s'agit d'un système linéaire d'équations différentielles à coefficients constants, entre les 4 fonctions : i^* ; g^* ; h^* et u^* .

Il faut le résoudre de façon à calculer à partir des résultats expérimentaux les 7 constantes :

$$k_{ig} ; k_{iu} ; k_{hi} ; k_{gh} ; G ; I \text{ et } H.$$

La solution de ce problème bien que possible est relativement difficile, et si l'on envisage d'autres variations surajoutées au problème, comme celles que peuvent apporter les diverses affections de la fonction thyroïdienne, l'analyse mathématique devient tellement complexe, qu'il est bien plus intéressant de résoudre le problème par une méthode expérimentale.

En l'occurrence nous avons choisi de représenter le problème par un modèle hydrodynamique dont le fonctionnement réalise une sorte d'analogie hydraulique du métabolisme iodé.

CHAPITRE V

REALISATION D'UN MODELE HYDRODYNAMIQUE DU METABOLISME DE L'IODE

1 — PRINCIPE DE L'APPAREIL.

L'idée d'utiliser des modèles hydrodynamiques pour étudier la distribution des isotopes dans les organismes vivants, a été étudiée dès 1948 d'une manière théorique par SHEPPARD (4) puis par BROWNELL (1) en 1951.

L'étude pratique en a été réalisée en 1952 par ZILVERSMIT et SHORE (2) sous forme d'un modèle à 2 compartiments en équilibre dynamique, puis en 1953 par LAX et WRENSHALL (3) dans un système de compartiments sans équilibre dynamique.

Afin d'appliquer ce procédé à l'étude du métabolisme iodé, nous avons réalisé un appareil (voir figure n° 9) constitué par un ensemble de récipients (ou compartiments) communiquant les uns avec les autres par une série de robinets à débit constant ; chacun de ces récipients contient un volume constant d'eau distillé (régime permanent).

Dès lors, si nous introduisons à un instant donné une certaine quantité de colorant dans l'un de compartiments, ce colorant va se diluer et se répartir dans tous les compartiments selon certaines lois qu'il nous sera possible de connaître en faisant des mesures de concentration du colorant dans les divers compartiments à différents moments.

Si nous prenons une masse de colorant proportionnelle à la quantité d'atomes radioactifs de notre étude quantitative, et une masse d'eau

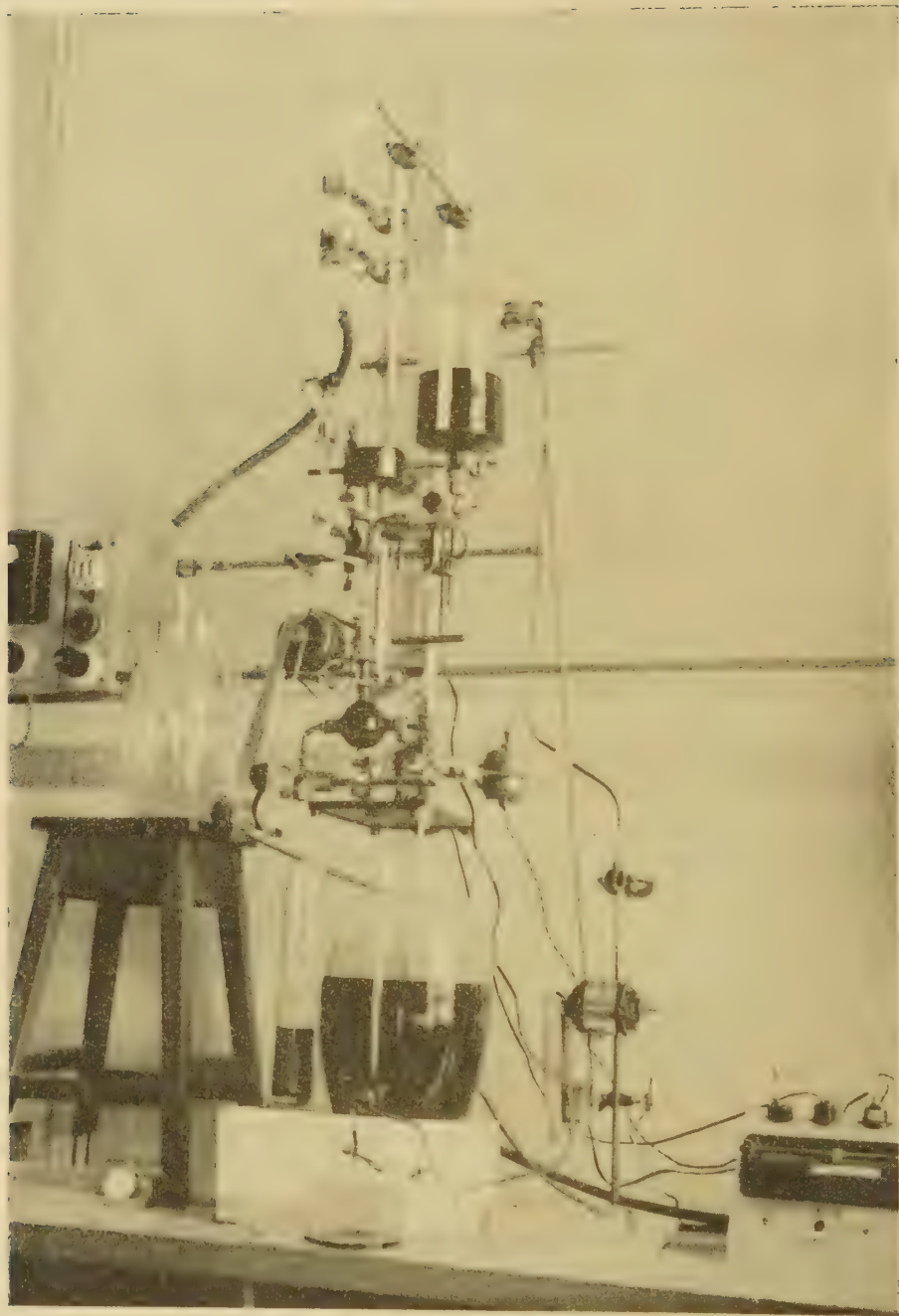


FIGURE 9

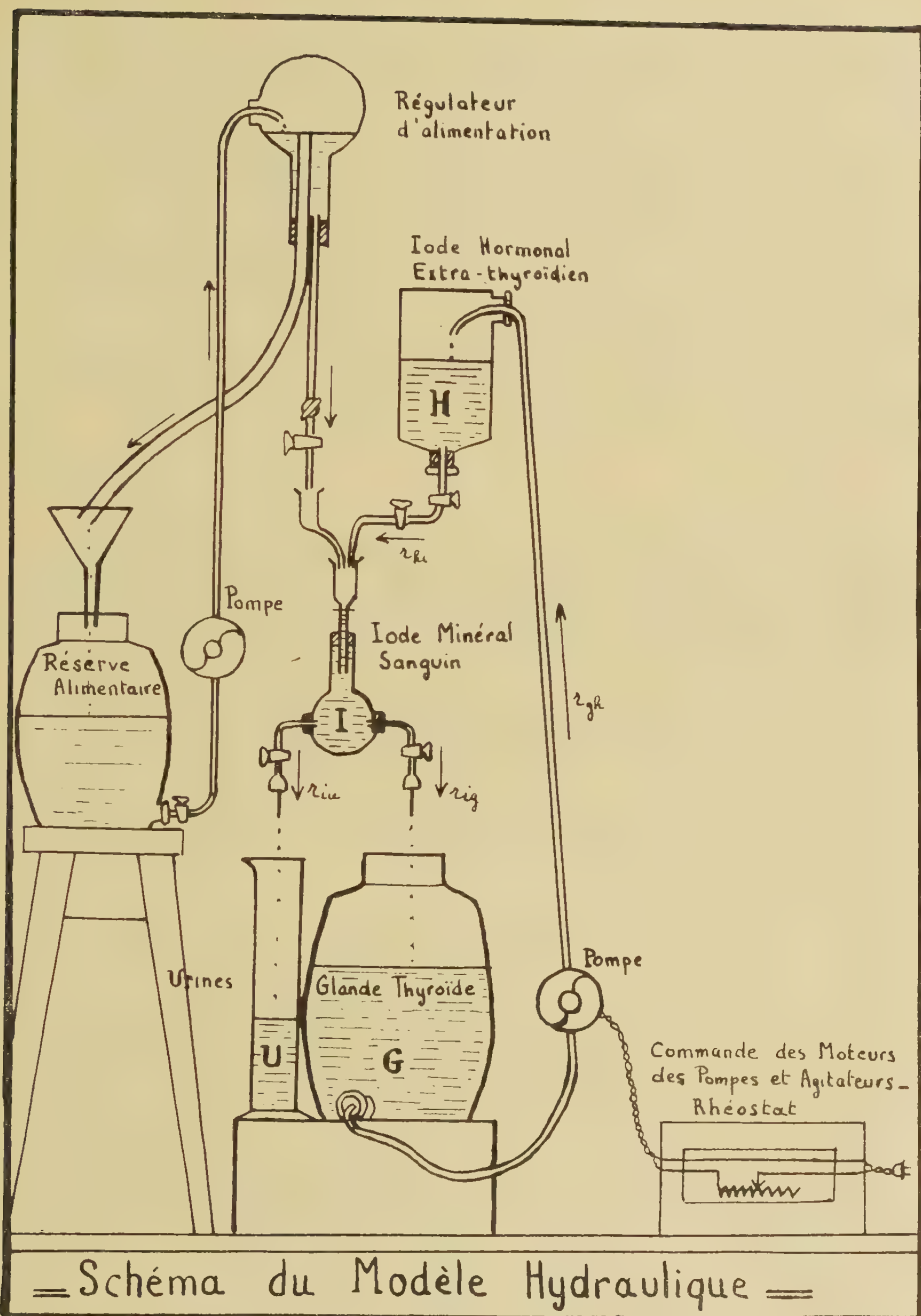


FIGURE 10

distillée proportionnelle au nombre d'atomes d'iode stable, nous aurons bien réalisé l'équivalent expérimental du métabolisme de l'iode avec son régime permanent (passage à débit constant de l'eau distillée d'un compartiment dans l'autre) et son régime transitoire (dilution du colorant dans les différents compartiments en fonction du temps).

Dans le *modèle* les mouvements de l'eau et du colorant obéissent aux *mêmes équations mathématiques* que les mouvements de l'iode stable et de l'iode radioactif dans l'organisme, compte tenu des approximations faites dans le chapitre précédent.

C'est sur cette analogie de formulation mathématique que repose l'emploi du modèle (appelé aussi pour cette raison *analogue*).

2 — DESCRIPTION.

Le schéma de l'appareil (voir figure n° 10) n'en représente que les principaux éléments : les compartiments et leurs connections utiles ; les organes accessoires : moteurs, agitateurs, supports divers, etc... n'ayant pas été figurés, pour faciliter la description.

On y voit deux groupes de compartiments :

— ceux qui constituent le circuit d'alimentation (ils contiennent de l'eau distillée) ;

— et les compartiments du problème proprement dit (qui contiennent eau distillée et colorant).

a) *Les compartiments du circuit alimentaire* sont au nombre de deux :

La réserve alimentaire constituée par une bonbonne de 6 litres (à l'extrême gauche) connectée à une pompe qui fait monter l'eau distillée dans un ballon renversé jouant le rôle de

Régulateur d'alimentation : ce ballon, à niveau constant, est muni d'un trop-plein qui dérive l'excédent d'eau distillée vers la réserve alimentaire. De la partie inférieure de ce ballon part un conduit qui, par un robinet à débit constant, alimente les compartiments du métabolisme iodé.

b) *Les compartiments du métabolisme iodé* :

Ils sont au nombre de 4 et de tailles très inégales ; ils contiennent le colorant.

Le plus petit, sphérique, au centre est le compartiment de l'iode minéral sanguin (I) du schéma). Il reçoit l'eau distillée du circuit d'alimentation et la solution du compartiment supérieur droit (iode hormonal extrathyroïdien) ; il se déverse en bas à gauche dans le compartiment urinaire (U) et en bas, à droite, dans le compartiment figurant la glande thyroïde (G). A partir de celui-ci, le liquide est remonté par une pompe dans le compartiment hormonal extrathyroïdien (H), d'où il s'écoule ensuite par gravité dans le compartiment de l'iode minéral sanguin (I) :

Le cycle est ainsi complet.

3 — CHOIX DES CONSTANTES DE L'APPAREIL.

Nous avons admis conventionnellement d'attribuer aux différents compartiments des volumes proportionnels au nombre d'atomes d'iode stable supposé contenu dans les milieux qu'ils symbolisent : il en résulte que le volume de chaque compartiment de l'appareil sera proportionnel à la quantité d'iode stable contenue dans le compartiment correspondant de l'organisme.

Les débits k_{iu} , k_{ig} , etc... seront proportionnels aux taux de passage de l'iode stable d'un compartiment vers l'autre.

Pour nous orienter, nous avons trouvé dans la littérature les chiffres suivants :

Pour BROWNELL, les volumes des compartiments (G), (I) et (H) sont entre eux, comme les nombres : 500, 25 et 50 et les débits k_{ig} et k_{iu} valent respectivement 3 %/heure et 7 %/heure.

Pour KEATING, la constante de disparition $k = k_{ig} + k_{iu}$ est comprise entre : $11,5 \pm 1,7$ % et $12,5 \pm 0,8$ %.

RIGGS estime les quantités d'iode présentes
dans la glande thyroïde à 8.000 µg chez le sujet sain,
dans le sang sous forme minérale à 75 µg,
et dans le sang sous forme hormonale à 1200 µg.

Il donne respectivement pour k_{ig} et k_{iu} les valeurs suivantes : 0,00389 et 0,0800.

Pour DAUDIN-CLAVAUD, la quantité moyenne d'iode stable thyroïdien est également de 8.000 μg .

Afin d'utiliser des volumes maniables, nous avons décidé de faire correspondre 1 cc d'eau distillée à 1 μg d'iode stable. Ceci nous donne pour le compartiment glande thyroïde un volume de 8.000 cm^3 et pour le compartiment iode hormonal extrathyroïdien 1200 cm^3 .

Pour le compartiment iode minéral sanguin, nous avons tenu compte des 100 μg d'iode stable entraîneur que nous adjoignons au traceur, ce qui porte la quantité totale d'iode minéral stable au début de l'expérience à 100 + 75 = 175 μg et nous avons pour des raisons matérielles utilisé un volume de 170 cc pour ce compartiment.

b) *Choix des temps expérimentaux et des débits :*

Le métabolisme de l'iode faisant intervenir des temps relativement longs (de l'ordre de plusieurs jours) nous avons choisi d'utiliser des temps expérimentaux beaucoup plus courts, donc plus maniables.

Nous utilisons des temps tels que 1 minute d'expérience correspond à 1 heure de métabolisme chez l'homme.

Les débits étant le rapport d'un volume par un temps, sont de ce fait déterminés et nous utilisons dans le cas du sujet normal un débit d'élimination urinaire de 8 % du volume du compartiment iode

$$\text{minéral sanguin, par minute, soit : } 8 \times \frac{170}{100} = 13,6 \text{ cc environ.}$$

Le débit représentant la fixation thyroïdienne est 4 % de ce même volume/minute, soit : 6,8 cc/minute environ.

Nous supposons que le compartiment urinaire représente l'élimination iodée sous toutes ses formes et d'après les conditions du régime permanent le débit de l'apport alimentaire doit être égal au débit des excrétions ; nous réglerons donc l'appareil pour qu'il en soit ainsi.

D'autre part, les volumes des compartiments devant être constants, il faut que les quantités d'eau qui entrent dans chaque compartiment soient égales aux quantités qui en sortent : il faut donc que les débits r_{ig} , r_{gh} , r_{hi} soient égaux entre eux (en utilisant les mêmes notations que précédemment). Ceci fait l'objet d'un second réglage de l'appareil.

Le colorant que nous utilisons est le violet de méthyle. Nous avons essayé la tétrabromophénolphtaléine et le bichromate de potassium,

mais le premier présentait une variation spontanée de densité optique en fonction du temps et le second des variations importantes de ses propriétés colorimétriques en fonction du pH propre de sa solution ; aussi les avons-nous abandonnés au profit du violet de méthyle.

4 — TECHNIQUE D'UTILISATION.

Pour chaque problème considéré : sujet sain, hypo ou hyperthyroïdien, etc... nous modifions nos conditions d'expérience dans le sens convenable, en adaptant les volumes des différents compartiments et les débits correspondants, de telle sorte qu'ils restent toujours proportionnels aux conditions correspondantes du métabolisme iodé chez l'homme.

Nous commençons par mettre en marche le circuit régulateur d'alimentation, puis nous amenons les volumes de chaque compartiment à la valeur choisie.

Une fois les volumes déterminés dans chaque compartiment nous nous assurerons que l'eau distillée reste à un niveau constant dans chacun d'eux tout au long de l'expérience.

Les débits choisis sont réglés au moyen de petits tubes de verre calibrés au 1/200 mm et coupés à la longueur voulue grâce à une meule de banc d'optique.

Ces petits tubes alimentés sous pression constante sont au nombre de deux pour chaque expérience :

— l'un nous donne le débit urinaire r_{iu}

— l'autre nous donne le débit de fixation thyroïdienne r_{ig} .

Ils traversent des bouchons de caoutchouc fixés sous les deux robinets inférieurs du compartiment iode minéral sanguin (I).

Pour le réglage des autres débits, on procède de la manière suivante : on utilise des robinets à vide dont l'ouverture est réglée par une vis qui transmet ses déplacements à une lame métallique solidaire de la partie mobile du robinet.

En tournant la tête molletée de la vis dans le sens convenable, on obtient un réglage très fin du débit qui peut être ajusté exactement à la valeur choisie.

Pour satisfaire les conditions d'équilibre déjà décrites, on amène à égalité le débit alimentaire réglé par un robinet à vis et le débit urinaire déterminé par le choix d'un tube calibré, donc préréglé. Cette

égalité est réalisée quand ces deux robinets étant seuls ouverts, le volume du compartiment d'iode minéral sanguin ne varie plus, ce que nous apprécions exactement lorsque la hauteur de la colonne d'eau atteint un niveau fixe, dans un tube capillaire situé à la partie supérieure du compartiment.

Puis nous procédons de même pour les autres débits que nous amenons à égalité avec le débit de fixation thyroïdienne r_{ig} . Pour cela,

nous réglons d'aborg r_{hi} (débit de la transformation de l'iode protéique en iode minéral) grâce à un robinet à vis, comme précédemment, en nous basant toujours sur le niveau de l'eau dans le tube capillaire. Puis nous réglons r_{gh} (débit de la sortie de l'hormone)

grâce à un rhéostat qui fait varier la vitesse de rotation de la pompe amenant l'eau distillée de la glande vers le compartiment hormonal. Ce réglage est réalisé quand la hauteur de l'eau dans ce dernier compartiment reste constante.

Dès que cet équilibre est réalisé, il se maintient indéfiniment, car les volumes des compartiments étant constants, les hauteurs du liquide dans chacun d'eux restent fixes, ce qui fait que les robinets situés à la base de chaque compartiment sont soumis à une pression constante et que leurs débits sont constants.

Ces débits constants assurent la fixité de la hauteur des liquides dans les différents compartiments, donc la constance des volumes. La seule chose que l'on peut avoir à surveiller est le débit hormonal réglé par la pompe, pour parer à une éventuelle fluctuation du courant du secteur que l'on corrige par la manœuvre du rhéostat.

Il est évident que le volume du compartiment urinaire n'est pas constant, puisqu'il s'agit d'un émonctoire, il sera vidé en cours d'expérience autant de fois qu'il sera nécessaire, en notant chaque fois les quantités éliminées et le temps correspondant pour vérifier la constance du débit urinaire.

L'appareil étant réglé, nous arrêtons tous les circuits sauf le circuit régulateur d'alimentation. Après avoir évacué une certaine quantité d'eau distillée, du compartiment d'iode minéral sanguin, nous y introduisons le colorant par un entonnoir et nous réajustons le niveau de l'eau à sa valeur primitive. Nous remettons en marche les agitateurs, puis, très rapidement, nous procédons dans l'ordre aux manœuvres suivantes :

- remise en route de la pompe du circuit hormonal,
- ouverture des 4 robinets de l'appareil,
- prélèvement dans un petit flacon de quelques gouttes de solution colorée sous le robinet inférieur gauche du compartiment iode minéral sanguin,
- déclenchement du chronomètre.

Ce premier échantillon nous donnera la concentration en colorant au temps $t = 0$ de l'expérience. A des intervalles de temps réguliers, nous effectuons des prises de colorant dans les divers compartiments, de minute en minute au début, puis en espaçant progressivement les temps jusqu'à la fin de l'expérience. Ces prélèvements sont réalisés dans des petits flacons de pénicilline dont les bouchons portent un numéro correspondant à l'heure du prélèvement.

Les échantillons provenant du compartiment d'iode minéral sanguin sont prélevés sous le robinet de l'élimination urinaire (r_{iu}), les échantillons provenant de la glade sont prélevés par un robinet situé à la partie inférieure du récipient et ceux qui proviennent du compartiment hormonal sont aspirés dans le flacon par un syphon.

Nous ne prélevons rien dans le compartiment urinaire, car, comme nous faisons nos mesures dans trois compartiments sur quatre, les quantités de colorant dans ce dernier compartiment peuvent être facilement déduites de celles des trois autres par le calcul.

On fait fonctionner l'appareil pendant quelques heures, ce qui correspond à quelques jours de métabolisme iodé chez l'homme.

Les prélèvements de colorant sont ensuite dilués de façon à pouvoir être dosés par colorimétrie. Pour ce faire, on utilise un spectrophotomètre de Beckman ; on travaille avec une longueur d'onde de 590 millimicrons, correspondant au maximum d'absorption du violet de méthyle.

On note les densités optiques de chaque échantillon et, en se rapportant à une courbe d'étalonnage, on en déduit la concentration correspondante.

En multipliant par le rapport de dilution, on obtient la concentration réelle du colorant dans le compartiment considéré. Ce nombre multiplié par le volume du compartiment nous donne la valeur de la

quantité de colorant contenue dans ce compartiment à l'instant considéré.

On exprime ensuite cette quantité en $\%$ de la dose initiale (qui est la quantité de colorant contenue dans le compartiment iode minéral sanguin au temps : $t = 0$).

On procède ensuite au tracé des courbes :

Sur un premier graphique, on représente en fonction du temps les concentrations du colorant exprimées en gramme par litre dans les trois compartiments ; ces trois courbes sont tracées sur un papier à coordonnées semi-logarithmiques.

Sur un deuxième graphique, on représente en fonction du temps les quantités de colorant contenues dans chacun de ces trois compartiments exprimées en $\%$ de la dose initiale ; ces trois courbes sont tracées sur un papier millimétré ordinaire ; les principaux résultats expérimentaux sont exposés dans les chapitres qui suivent.

CHAPITRE VI

EXPERIMENTATION DE TYPE SUJET NORMAL (Equilibre dynamique)

1. — CONDITIONS DU PROBLÈME.

L'appareil que nous avons réalisé peut être utilisé dans deux buts :

1) Si l'on fixe à l'avance les constantes du modèle (volume des compartiments, débit, etc...), on obtient une série de courbes que l'on essaiera d'identifier à tel ou tel type de courbes obtenues en clinique par l'exploration au radioiode.

2) Ou bien on essaiera de reproduire par tâtonnement, grâce à l'appareil, une série de courbes identiques à celles que l'on obtient dans telle affection déterminée de la fonction thyroïdienne, et dès lors on connaîtra les constantes qui sont responsables de ce type métabolique.

2. — CHOIX DES CONSTANTES — TRACÉ DES COURBES.

Nous considérons pour commencer l'exposé des résultats expérimentaux, le cas du sujet normal : problème dans lequel les constantes sont supposées connues et où l'on doit vérifier que les courbes obtenues s'identifient aux courbes d'exploration par le radioiode.

Pour réaliser des conditions de fonctionnement correspondant au métabolisme de l'iode chez le sujet sain, nous avons utilisé le montage expérimental, tel qu'il vient d'être décrit, et les constantes suivantes :

- Volume thyroïdien (G)* = 8 litres (correspondant à 8.000 microgrammes d'iode stable chez l'homme).
- *Volume iode minéral sanguin (I)* = 170 cm³ (correspondant à 170 µg) d'iode minéral dans l'organisme.
- *Volume iode hormonal iode extrathyroïdien (H)* : 1,200 litre (correspondant à 1,200 µg d'iode hormonal chez l'homme).
- *Débit urinaire (k_{iu})* de l'ordre de 8 % de (I) par heure.
- *Taux de fixation thyroïdienne (k_{ig})* de l'ordre de 4 % de (I) par heure.

En fait, nous avons pris pour des raisons de commodités expérimentales : $k_{ig} = 7,5 \text{ cm}^3/\text{mn} = 4,4 \text{ \%/heure}$,

$$k_{iu} = 16 \text{ cm}^3/\text{mn} = 9,4 \text{ \%/heure}.$$

Plusieurs de nos expériences ont été réalisées deux fois, la première ayant pour but de « dégrossir » les conditions expérimentales ; la deuxième, nous permettant de travailler avec beaucoup plus de pré-

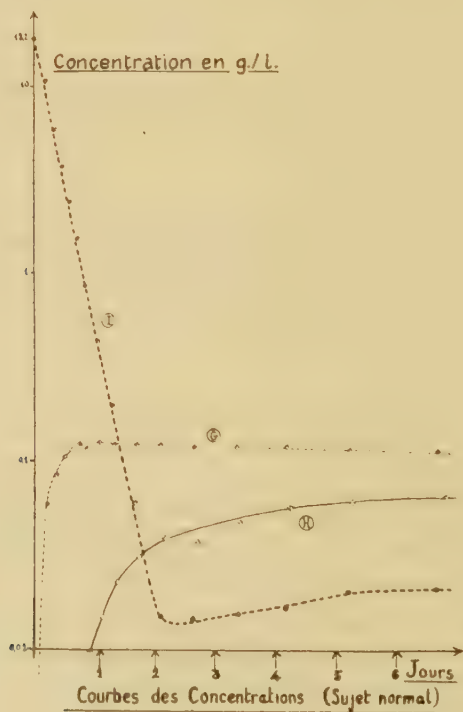


FIGURE 11

cision. Nous avons utilisé dans cette expérience 100 cm³ de violet de méthyle à 2 % environ.

Les prélèvements ont été faits pendant 182 mn, ce qui correspond à 7,5 jours de métabolisme chez l'homme. Chacun des échantillons prélevés est amené par une dilution convenable dans les limites de concentration permettant une mesure correcte au spectrophotomètre.

On trace ensuite les courbes représentant la concentration dans chaque compartiment en fonction du temps (figure n° 11) et les courbes traduisant la répartition du colorant dans les différents compartiments en fonction du temps, ces derniers résultats étant exprimés en % de la dose totale (figure n° 12).

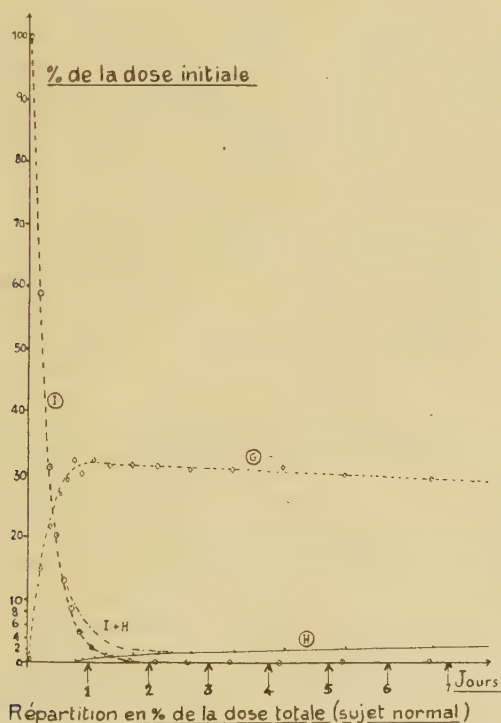


FIG. 12 — Constantes de l'expérience : $I = 170 \text{ cm}^3$; $G = 8.000 \text{ cm}^3$; $H = 1.200 \text{ cm}^3$.

$$k_{ig} = 7,5 \text{ cm}^3/\text{min.} = 4,4 \text{ \%/heure} ; k_{iu} = 16 \text{ cm}^3/\text{min.} = 9,4 \text{ \%/heure.}$$

3. COMPARAISON DES COURBES EXPÉRIMENTALES AVEC LES COURBES D'EXPLORATION DU RADIOIODE.

Il suffit de se reporter aux courbes de radioactivité du sujet normal (figure n° 2) pour constater que les courbes expérimentales exprimées en ‰ de la dose totale (figure n° 12) sont identiques.

La courbe G (de fixation thyroïdienne) présente une ascension très rapide pendant les 24 premières heures, avec le taux de 32 ‰ environ, puis la courbe se prolonge par un plateau légèrement descendant. La valeur maximum de 32 ‰ obtenue à la vingt-quatrième heure se situe bien dans les limites du normal, signalées par GILBERT DREYFUS et ZARA entre 20 et 40 ‰ ; SEED 29 ‰ et RIGGS 32,7 ‰.

La courbe U (élimination urinaire) n'est pas représentée graphiquement, car elle tend asymptotiquement vers 100 ‰ alors que chez le sujet, elle tend vers une valeur notablement inférieure, par suite de la présence d'autres voies d'élimination. Elle s'obtient en faisant à chaque instant : $U = 100 - (G + I + H)$ et l'on voit qu'à la vingt-quatrième heure, on a : $U = 65 ‰$ environ, chiffre qui est bien en accord avec ceux des auteurs précédemment cités.

Quant aux courbes I et H, représentant les deux fractions iodées du sérum, une difficulté provient du fait que, chez le sujet, I et H sont exprimées PAR LITRE DE SÉRUM en ‰ de la dose totale ingérée.

Nos résultats expérimentaux ne pourront qu'être proportionnels aux mesures de la radioiodémie chez l'homme, sans toutefois que nous puissions les comparer en valeur absolue, étant donné notre ignorance du volume de distribution exact des deux fractions iodées du sérum. Nous pouvons cependant comparer : l'heure à partir de laquelle I devient négligeable, l'heure d'apparition de H, l'heure de son maximum, l'allure générale des variations de ces deux courbes et leurs valeurs relatives d'un problème à l'autre. Chez le sujet normal, la radioiodémie totale à la vingt-quatrième heure est en moyenne de 0,5 ‰ par litre de sérum dont 20 ‰ sous forme protéique et 80 ‰ sous forme minérale.

Sur la courbe expérimentale, cette proportion est également vérifiée.

La courbe I, après une rapide décroissance d'allure exponentielle, tend vers zéro dès la quarante-huitième heure.

L'hormone marquée apparaît vers la seizième heure, croît très lentement jusqu'au troisième jour et, à partir de cette date, elle se prolonge par un plateau très faiblement ascendant.

Les deux fractions marquées du sang sont égales, vers la trentième heure, par la suite la fraction hormonale devient nettement prédominante ; à partir du troisième jour, la quasi-totalité de la radioactivité sanguine n'est décelable que sous forme hormonale.

Toutes ces variations sont donc comparables avec une bonne précision à celles que l'on observe chez l'homme.

4. — INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS.

En examinant la courbe des concentrations (ou courbe des activités spécifiques), on constate le caractère réellement exponentiel de la décroissance de la fonction I jusqu'au deuxième jour ; celle-ci remonte très légèrement, car, à partir de ce moment, le compartiment I reçoit du compartiment H une solution de concentration supérieure à la sienne.

La courbe G croît très vite pendant les 12 premières heures durant lesquelles ce compartiment reçoit le colorant de I encore très concentré ; puis, elle croît moins vite et, à partir du moment où la concentration (G) devient égale à celle en (I), elle présente un plateau faiblement décroissant.

Les concentrations en (H) ne prennent une valeur non nulle que vers la vingtième heure ; elles croissent d'abord assez rapidement, puis plus lentement, pour tendre vers une concentration voisine de celle qui existe en (G).

On pourra remarquer que toutes ces variations obéissent aux mêmes lois :

1) *L'activité spécifique* dans un compartiment croît quand dans le compartiment qui l'alimente l'activité spécifique est supérieure ; elle décroît dans le cas contraire.

2) *La variation de l'activité spécifique* dans un compartiment est d'autant plus rapide que la DIFFÉRENCE DES ACTIVITÉS entre ce compartiment et le précédent est plus grande.

3) *La variation de l'activité spécifique* dans un compartiment est d'autant plus rapide que le VOLUME du compartiment est plus petit.

Remarques :

a) Le compartiment « précédent » est, bien entendu, celui qui fournit le colorant au compartiment considéré.

b) Le volume dont nous parlons dans la troisième loi est un volume du dispositif expérimental : il symbolise *le nombre d'atomes d'iode stable*, contenu dans le compartiment correspondant chez l'homme.

Si l'on se souvient que les courbes représentant la quantité de colorant dans chaque compartiment exprimée en % de la dose totale sont obtenues en multipliant la concentration (ou ACTIVITÉ SPÉCIFIQUE) à chaque instant par le VOLUME du compartiment, on peut expliquer toutes les variations de ces « courbes de pourcentage » en se reportant aux courbes des activités spécifiques, et en les analysant grâce aux lois simples énoncées ci-dessus.

5. — CONCLUSION.

1°) Ce premier type d'expérimentation permet de constater l'identité des courbes obtenues avec l'appareil et celles obtenues lors de l'exploration par le radioiode chez l'homme.

2°) Il vérifie les valeurs des volumes et débits proposés, c'est-à-dire celles des quantités d'iode stable et des constantes de transfert chez l'homme.

3°) Nous pouvons affirmer que ces conditions expérimentales sont *suffisantes* pour obtenir des courbes identiques à celles du sujet normal, mais il ne nous est évidemment pas possible d'affirmer que ces conditions sont nécessaires. En effet, nous ne pouvons pas dire qu'il n'existe pas d'autres systèmes de paramètres (volumes, débits) permettant d'aboutir à des résultats identiques.

4°) Le plateau de la courbe de la radioiodémie protidique H observé à partir du troisième jour permet de penser qu'il serait préférable de faire des mesures de radioactivité hormonale chez l'homme au quatrième jour plutôt qu'à la vingt-quatrième heure, c'est-à-dire à une date où les variations d'activité spécifique sont presque nulles.

Cette méthode serait en accord avec la technique utilisée par les auteurs lillois (thèse de DAUDIN - CLAUDAU).

CHAPITRE VII

LES HYPERFIXATIONS THYROIDIENNES A MOUVEMENT RAPIDE

(Goître parenchymateux hyperplasique et maladie de Basedow)

Nous avons reproduit expérimentalement des courbes rappelant le métabolisme de l'iode dans le goître parenchymateux hyperplasique (G.P.H.) et la maladie de Basedow en utilisant dans les deux cas un dispositif expérimental où l'élimination urinaire est normale et où le taux de fixation thyroïdienne est notablement augmenté. Seul, le volume du compartiment thyroïdien est changé d'un problème à l'autre et nous verrons que cette seule constante suffit à expliquer l'essentiel des différences entre les deux types de courbes obtenus. Aussi groupons-nous ces deux problèmes dans le même chapitre.

1. — LE GOITRE PARENCHYMATEUX HYPERPLASIQUE.

C'est le type même des goîtres récents rencontrés chez les Nord-Africains récemment implantés en France, dans certains goîtres pubertaires féminins, ou dans les goîtres thérapeutiques (thiomédan).

On peut admettre avec MARINE qu'il n'existe du point de vue anatomique qu'un seul cycle évolutif pour *l'ensemble des goîtres* (GINDREY (5)), avec les trois stades suivants :

- hypertrophie - hyperplasie,
- involution,
- atrophie (inconstante).

Le premier stade est celui du goître parenchymateux hyperplasique; il se traduit par des courbes de radioactivité appartenant au type

métabolique I de Berger (5 et 9 bis), le second stade (goître colloïde) par des courbes de type métabolique II.

C'est ce type métabolique I que nous allons essayer de reproduire expérimentalement.

a) *Technique expérimentale :*

Le G.P.H. correspondant à une compensation physiologique d'un catabolisme hormonal exagéré sans constitution de stock iodé intrathyroïdien, nous n'avons donc modifié aucun des compartiments expérimentaux ; mais, pour traduire l'hyperfixation thyroïdienne, il fallait utiliser un débit de fixation thyroïdienne (k_{ig}) nettement supérieur à la normale, et pour ne pas rompre l'équilibre dynamique de l'appareil, nous avons augmenté en conséquence les vitesses de synthèse hormonale (k_{gh}) et de destruction hormonale (k_{hi}) : ceci revient à réaliser un mouvement rapide du cycle de l'iode protidique marqué.

Nous avons donc utilisé les constantes suivantes :

- *iode minéral sanguin (I)* : 170 cm³ (normal),
- *iode total intrathyroïdien (G)* : 8.000 cm³ (normal),
- *iode hormonal extra thyroïdien (H)* : 1.200 cm³ (normal),
- *taux de fixation thyroïdienne (k_{ig})* : 62,5 cm³ mn : 36,7 % h.
(soit 5 fois supérieur à la normale environ),
- *taux d'élimination urinaire (k_{iu})* : 15 cm³ mn : 8,8 % h (normal),
- *colorant* : 50 cm³ de violet de méthyle à 2 %,
- *mesures* pendant 192 heures, soit 8 jours de métabolisme chez l'homme environ.

b) *Résultats :*

Nous avons tracé les deux courbes habituelles :

L'une exprimée en % de la dose initiale (figure 13) permet la comparaison des résultats expérimentaux, avec les courbes du radioiode chez le malade ;

L'autre (figure 14), représentant les concentrations (ou activités spécifiques), permet d'interpréter les variations de la première.

Chez les malades présentant un G.P.H., le métabolisme du radioiode est caractérisé par :

- a) une fixation thyroïdienne élevée, maximum à la vingt-quatrième heure, diminuant ensuite légèrement dans les jours qui suivent ;

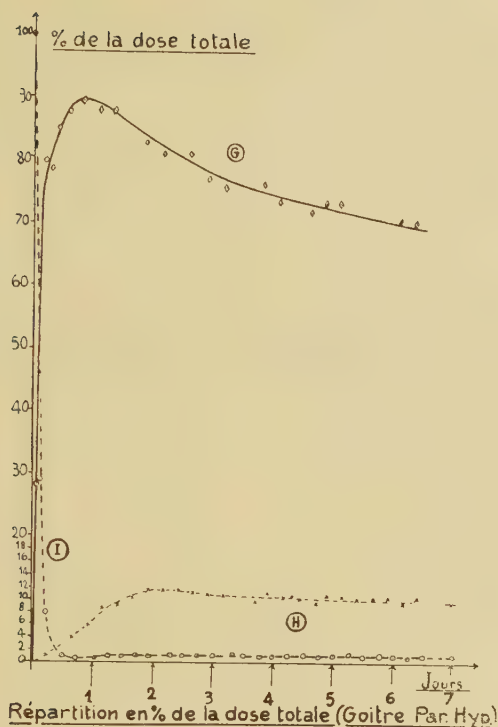


FIG. 13. — Constantes de l'expérience : I = 170 cm³ ; G = 8.000 cm³ ; H = 1.200 cm³.

$k_{ig} = 62,5 \text{ cm}^3/\text{min.} = 36,7 \text{ \%/heure}$; $k_{iu} = 15 \text{ cm}^3/\text{min.}$
 $= 8,8 \text{ \%/heure.}$

- b) une élimination urinaire modérée, mais régulièrement ascendante de jour en jour ;
- c) l'existence d'une radioiodémie importante presque exclusivement sous forme protéique.

L'examen de la courbe expérimentale représentant le % de la dose totale éliminé dans chaque compartiment en fonction du temps permet de constater qu'elle reproduit de manière satisfaisante les conditions d'un métabolisme du type décrit ci-dessus ; en effet, nous notons pour la courbe G (fixation thyroïdienne) une ascension très rapide maximum à la vingtième heure avec le taux de 90 % ; puis

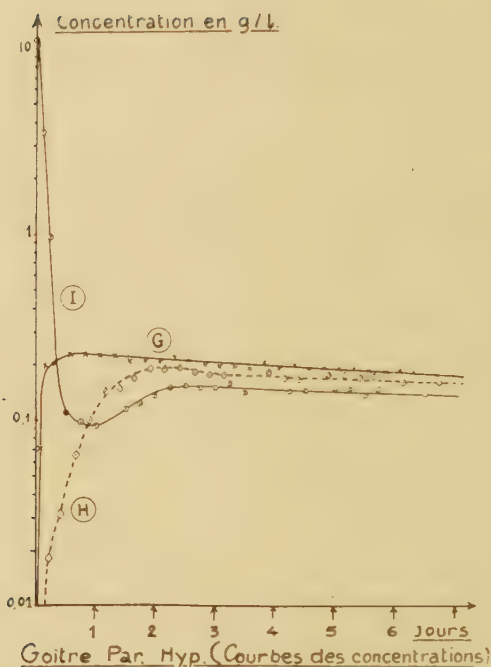


FIGURE 14

la courbe de fixation thyroïdienne décroît régulièrement pour atteindre 70 % vers le sixième jour.

La valeur de l'élimination urinaire obtenue en faisant $U = 100 \% - (I + G + H)$ est très faible : on trouve 4 % à la vingt-quatrième heure, 6 % à la quarante-huitième, 17 % au sixième jour.

Quant à l'iodémie marquée, nous lui trouvons un taux anormalement élevé avec une très nette prédominance de la fraction protéique :
 — à la dixième heure, les deux fractions iodées du sang sont égales,
 — à la vingt-quatrième heure, les proportions sont les suivantes :

16 % minéral,
 84 % protéique.

— A partir de la quarante-huitième heure, plus de 90 % de la radioactivité sanguine est obtenue sous forme protéique.

c) Interprétation des courbes :

En regardant la courbe des concentrations (figure n° 14), on observe tout d'abord la très rapide décroissance de I correspondant à l'augmentation des concentrations de G et H.

Puis, vers la vingt-quatrième heure, la concentration de I passe par un minimum et croît à partir du moment où le compartiment I reçoit de H une solution plus concentrée que la sienne. A partir de ce moment, les concentrations tendent toutes les trois vers un plateau de pente décroissante extrêmement faible, et, fait très important, les concentrations de ces compartiments se maintiennent à des valeurs très voisines. En effet, la quantité de colorant éliminée par (U) à chaque instant étant relativement très faible, par rapport aux quantités qui passent d'un compartiment à l'autre, le colorant se répartit très rapidement dans les compartiments et les concentrations, très vite égalisées, n'auront tendance à baisser que très lentement.

Le mouvement du colorant est donc un mouvement très rapide en circuit quasi-fermé, puisque la fraction qui est éliminée du circuit par les urines est relativement faible, par rapport à celles qui y circulent. Le plateau lentement décroissant de la courbe thyroïdienne correspond en fait à un mouvement rapide.

On peut penser que le même mécanisme physiologique doit présider au métabolisme de l'iode chez l'individu porteur d'un goître parenchymateux hyperplasique.

2. — MALADIE DE BASEDOW.

a) Conditions du problème.

Pour passer à l'étude expérimentale de la maladie de Basedow, nous n'avons fait que diminuer le volume du compartiment thyroïdien, tout en conservant pour les autres volumes et les débits des valeurs identiques à celles du problème précédent.

Nous nous rapprochons ainsi des conditions physiologiques de la maladie de Basedow, car, selon GILBERT-DREYFUS et ZARA (16), « la thyroïde basedowienne capte et relâche, *sans en mettre en réserve*, la quasi-totalité de l'iode fourni ; elle se comporte comme un *moteur emballé* ».

En multipliant les débits du cycle de l'iode protéique par 9, comme dans le problème précédent, tout en gardant un débit urinaire normal, nous pensons reproduire au mieux les conditions de « ce rythme accéléré d'absorption et de sécrétion » (GILBERT-DREYFUS).

Les valeurs que nous avons utilisées sont identiques à celles du G.P.H., mais avec un compartiment thyroïdien quatre fois plus petit que la normale, c'est-à-dire ne contenant que deux litres d'eau distillée.

b) Résultats.

Les courbes de radio-iode chez les sujets atteints de maladie de Basedow ont une allure qui est actuellement bien connue.

La courbe de fixation thyroïdienne croît très vite pour atteindre son maximum entre la quatrième et la huitième heure, avec un taux de 50 à 90 %, puis, dans *un premier type*, décroît ensuite très rapidement pour atteindre à la vingt-quatrième heure un chiffre qui peut être jusqu'à 30 % inférieur au taux de captation maximal (elle réalise ainsi un « angle de fuite »). Dès ce moment, la courbe décroît plus lentement et d'une manière très régulière. Mais il existe *un second type* de courbe où, après son maximum, la courbe de fixation thyroï-



Fig. 15 — Constantes de l'expérience : I = 170 cm³ ; G = 2,000 cm³ ; H = 1,200 cm³.

$$k_{ig} = 62,5 \text{ cm}^3/\text{min.} = 36,7 \text{ \%/heure} ; k_{iu} = 15 \text{ cm}^3/\text{min.} = 8,8 \text{ \%/heure.}$$

dienne ne décroît que très lentement, comme dans le G.P.H. (l'angle de fuite est donc inconstant).

La courbe d'élimination urinaire, au contraire, croît beaucoup plus lentement chez le basedowien que chez le sujet normal, pour atteindre environ 20 % vers la vingt-quatrième heure, mais ici les variations sont considérables d'un sujet à l'autre.

Quant à la radioiodémie, elle est plus élevée que chez le sujet normal, avec forte prédominance de la fraction protéique, le rapport de Clarke étant toujours supérieur à 50 %.

En examinant (figure n° 15) la courbe expérimentale G nous retrouvons, en effet, la croissance extrêmement rapide du taux de fixation thyroïdienne avec un maximum de 67,5 % obtenu à la sixième heure et une brusque et rapide décroissance dans les 24 premières heures correspondant à l'angle de fuite décrit par GILBERT-DREYFUS.

Cet angle de fuite serait, pour cet auteur, un signe pathognomonique de l'hyperthyroïdie même dans les cas frustes.

La courbe atteint ainsi environ 50 % à la vingt-quatrième heure et décroît régulièrement pour se situer vers 30 % au sixième jour.

La courbe de la fraction minérale du sérum (I) montre une rapide décroissance exponentielle suivie d'un minimum vers la douzième heure, puis remonte légèrement pour se prolonger par un plateau correspondant au retour dans la circulation de l'iode libéré par la destruction de l'hormone.

La courbe H (iode hormonal extrathyroïdien) apparaît très tôt, croît assez rapidement, atteint son maximum vers la quarante-huitième heure, pour se maintenir en plateau légèrement descendant à partir du troisième jour. On remarquera que, dès la sixième heure, plus de 50 % de l'iode sanguin marqué est présent sous forme protidique, et qu'à partir de la vingt-quatrième heure, cette proportion atteint environ 90 %.

c) *Interprétation des courbes.*

La courbe des concentrations en colorant dans ce problème (figure n° 16) est, au premier abord, très semblable à celle du problème précédent : rapide décroissance en (I), coïncidant avec une rapide ascension en (H) et surtout en (G), puis les trois courbes tendent vers une même concentration, puisque le système fonctionne comme précédemment en mouvement rapide dans un circuit quasi-fermé.

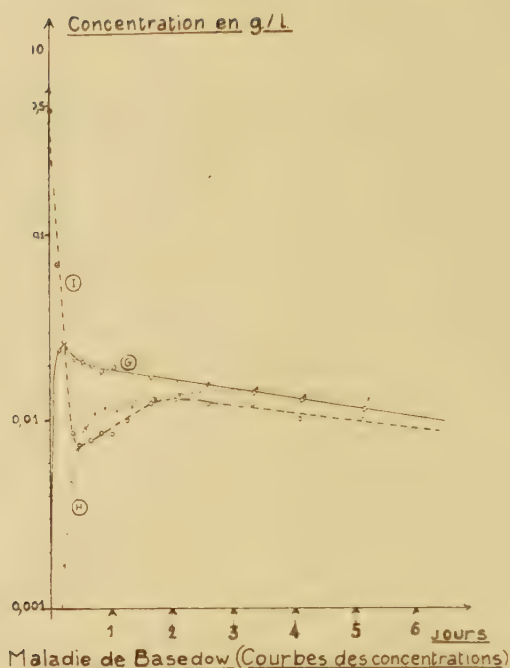


FIGURE 16

Mais ici la principale différence provient de la rapide baisse de concentration en (G) aussitôt après son maximum. Cette baisse brutale s'explique en appliquant les lois de variation des concentrations (ou activités spécifiques) énoncées dans le chapitre précédent, baisse d'autant plus rapide que *le volume du compartiment thyroïdien (G) est plus petit* : or, c'est cette constante et elle seule qui constitue toute la différence entre ce problème et le précédent.

3. — CONCLUSION.

Ces résultats expérimentaux vérifient bien l'hypothèse des débits et volumes proposés.

Les deux affections étudiées correspondent réellement à des hyperfixations thyroïdiennes avec mouvement rapide de l'iode et élimination urinaire normale.

Ces deux affections, dont les courbes d'exploration au radioiode ne se distinguent souvent que par d'infimes nuances quantitatives, peuvent cependant être différenciées par la présence, dans certains cas d'hyperthyroïdie, de l'angle de fuite de GILBERT-DREYFUS.

Celui-ci peut être reproduit expérimentalement en donnant au compartiment thyroïdien un volume quatre fois plus petit que la normale. Ce petit compartiment thyroïdien (2.000 μ g d'iode environ) rend beaucoup plus rapides les variations de concentration en colorant (c'est-à-dire chez l'homme les variations d'activité spécifique). Il en résulte une rapide variation du taux de fixation thyroïdienne : ascension presque verticale, maximum très vite atteint, et décroissance consécutive très rapide, d'où l'angle de fuite.



CHAPITRE VIII

EXPERIMENTATION EN DESEQUILIBRE DYNAMIQUE

(Néphrose lipoïdique)

L'exploration par le radioiode chez les malades atteints de néphrose lipoïdique a permis de mettre en évidence, dans un grand nombre de cas, des troubles fonctionnels thyroïdiens.

Nous avons essayé de reproduire expérimentalement des courbes se rapprochant le plus possible des courbes de radioactivité que l'on obtient chez de tels sujets.

Nous nous sommes inspirés pour cela des observations de deux malades de la clinique médicale infantile (Professeur BERNHEIM). Ces observations concernent deux enfants :

J.-P. Bou... et Gérard Fel..., tous deux atteints de néphrose lipoïdique et porteurs d'un goître diffus d'apparition récente et postérieure au début de la maladie. L'exploration par le radioiode de ces deux malades a mis en évidence des altérations de la fonction thyroïdienne de type assez voisin.

Dans l'une de ces observations, la courbe de fixation thyroïdienne présentait un maximum atteint dès la huitième heure, avec le chiffre très élevé de 70 % environ, puis cette courbe décroissait ensuite très rapidement pour atteindre 32 % à la vingt-quatrième heure ; enfin lentement pour passer par les valeurs suivantes : 19 % à la quarante-huitième heure, 13 % au cinquième jour (voir figure n° 17).

La courbe d'élimination urinaire, régulièrement croissante, atteignait le chiffre de 9 % à la vingt-cinquième heure, 35 % au quatrième jour.

Cette élimination urinaire était entièrement liée aux protéines. Ce malade présentait également un taux d'iode protéique radioactif du sérum, anormalement élevé, puisque celui-ci atteignait plus de 9 %

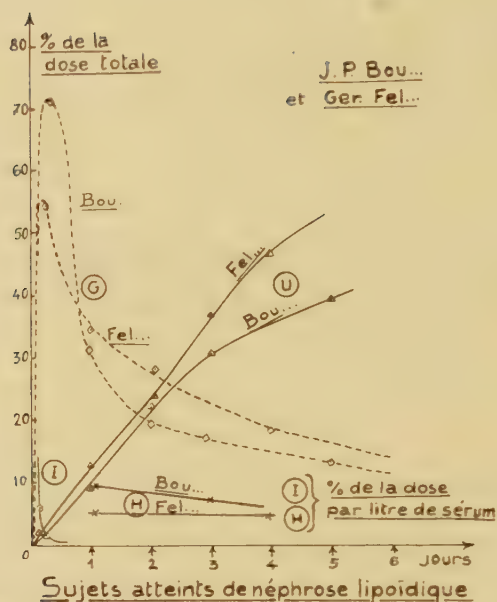


FIGURE 17

de la dose par litre de sérum à la vingt-quatrième heure ; ce taux baissait ensuite légèrement pour se situer vers 7 %, au troisième jour. Chez ce malade, la valeur de l'iodémie protéique stable était de 3,4 μg pour 100 cm^3 , chiffre inférieur à la normale.

Dans la seconde observation, nous retrouvons des résultats presque identiques, avec une fixation thyroïdienne très rapide, dont le maximum est atteint dès la sixième heure, au taux de 54 %, fixation thyroïdienne qui décroît ensuite très rapidement pour atteindre 18 % au quatrième jour.

La courbe d'élimination urinaire présente le même aspect régulièrement ascendant, mais elle croît un peu plus rapidement que dans l'observation précédente et atteint 45 % vers le quatrième jour. Le taux de l'iode protéique radioactif y est aussi anormalement élevé avec les chiffres de : 5 % à la vingt-quatrième heure et 4 % le quatrième jour. L'iodémie protidique stable est basse : 3 μg pour 100 cm^3 .

Cette hyperactivité thyroïdienne de compensation n'arrive cependant pas à produire un taux normal d'hormone : elle n'empêche pas l'insuffisance thyroïdienne. Selon S. CRUCHAUD, C. MAHAÏM, B. SCAZZIGA et A. VANNOTI (19), l'augmentation de la fixation intra-

thyroïdienne d'iode 131 témoigne d'une carence iodée consécutive à la déperdition constante d'iode par les urines sous forme de thyroxine.

L'hyperactivité thyroïdienne tend à compenser la perte iodée consécutive à la protéinurie. Pour ces auteurs, la proportion d'iode radioactif éliminé par les urines est de 52 % à 100 % sous forme protéique.

J. COURSAGET, G. RICHET, R. NORDMANN et J. HAMBURGER (18) concluent également à une fuite importante de l'iode liée aux protéines à travers le filtre rénal altéré des néphrotiques. Il en résulte une baisse de la radioactivité spécifique du sang, beaucoup plus rapide que chez le sujet normal. Selon ces auteurs, la quantité d'iode radioactive rejetée par les urines au cours des trois premiers jours est de 3 à 8 fois supérieure à celle du sujet sain ; elle est liée pour 90 % aux albumines précipitables.

Réalisation expérimentale : montage utilisé : choix des constantes.

En nous basant sur les considérations précédentes, nous avons pu réaliser notre modèle avec :

une très forte fixation thyroïdienne (du même ordre de grandeur que celle utilisée dans la maladie de BASEDOW et le G.P.H.)

une élimination urinaire composée de deux fractions : une fraction protéique, très forte (passage du compartiment hormonal (H) directement vers le compartiment urinaire (U) et une fraction minérale très faible (passage de (I) vers (U) comme précédemment) ;

une iodémie protidique plus basse que la normale, ce qui se traduit par un compartiment hormonal (H) de volume plus petit. Ce volume devant rester constant en cours d'expérience, nous avons dû utiliser un taux de synthèse formonale de valeur élevée.

Ceci nous a amené à réaliser le montage suivant (voir figure 18) :

Nous utilisons toujours les compartiments habituels (I), (G), (H) et (U) ; seulement, dans le problème actuel (H) ne se déverse plus dans (I) mais directement dans (U). Pour simplifier le dispositif expérimental, nous supposons, en effet, que la fuite d'hormones dans les urines (k_{hi}) est telle que la fraction iodée récupérée par le sang après la destruction de l'hormone au niveau des tissus (anciennement k_{hu}) devient négligeable devant k_{hu} .

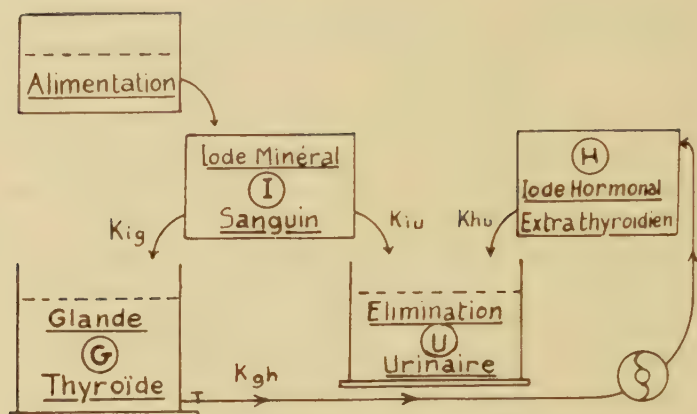


Schéma du montage utilisé

FIGURE 18

Nous admettons également que, pour compenser une telle fuite d'hormone, il faut utiliser un débit de synthèse hormonale (k_{gh}) très

élevé et probablement tel qu'il oblige la glande thyroïde (G) à puiser dans ses réserves pour maintenir la constance de l'iodémie protidique, c'est-à-dire un niveau fixe dans le compartiment (H). Le volume de la glande doit donc décroître en cours d'expérience.

D'autre part, la sortie iodée est telle que l'absorption d'iode par voie alimentaire n'est plus égale aux sorties de l'iode urinaire : la différence entre les entrées et les sorties est compensée par l'épuisement des réserves de la glande.

Nous nous écartons ainsi des conditions du régime permanent, que nous avons définies au début de cette étude quantitative, et l'appareil fonctionne maintenant *en déséquilibre dynamique*.

La solution expérimentale de ce problème ne présente pas plus de difficultés que celle des problèmes précédents, avantage considérable si l'on pense aux difficultés mathématiques quasi-insurmontables introduites dans ce problème par la notion de déséquilibre dynamique.

Les constantes utilisées dans cette expérience sont les suivantes :

- *volume thyroïdien* : 8.000 cm³ au début de l'expérience ; baisse progressivement pour atteindre environ 4.000 cm³ vers la cent-vingtième minute ;

- *compartiment iode minéral sanguin (I)* : 170 cm³ (inchangé) ;
- *compartiment hormonal extrathyroïdien (H)* : 600 cm³ (inférieur de 50 % à la normale) ;
- *Taux de fixation thyroïdienne* (k_{ig}) = 63 cm³/mn = 37 %/h. ;
- *Elimination urinaire* : fraction minérale : k_{iu} = 7,5 cm³/mn. = 4,4 % de I/h — fraction protéique : k_{hu} : 93 cm³/mn. = 15,5 % de H/h.

Le niveau du compartiment (H) devant rester fixe, il faut que le taux de synthèse hormonale ait la même valeur, c'est-à-dire 93 cm³/mn. Il en résulte, entre les entrées et les sorties, dans la glande thyroïde, un déficit de : 93 — 63 = 30 cm³/mn, responsable de la baisse progressive du volume de la glande.

Nous utilisons la même dose initiale de colorant, et nous réalisons les mesures pendant 184 minutes, ce qui correspond à environ 7 jours et demi de métabolisme chez l'homme.

Résultats :

Ils sont représentés par les deux courbes habituelles :

- la première (figure 19) exprimée en % de la dose totale i^* ;
- la seconde (figure 20) représentant les variations des concentrations du colorant dans les différents compartiments.

Sur la première, on observe une rapide ascension de la fixation thyroïdienne avec un maximum de 66 % atteint dès la sixième heure suivi d'une décroissance rapide, puisque cette courbe atteint 42 % à la quarante-huitième heure et 13 % au cinquième jour.

La courbe I décroît très rapidement d'une manière parfaitement exponentielle.

A la vingt-quatrième heure, la fraction minérale radioactive a pratiquement disparu du sérum ; la courbe H apparaît très tôt, atteint son maximum vers la vingt-quatrième heure, et baisse ensuite très faiblement au cours des jours suivants. Les deux fractions radioactives du sérum sont égales vers la huitième heure, par la suite le rapport iode protéique marqué (H) sur iode sanguin total (I + H) ne cesse de croître et, à partir de la vingt-quatrième heure, toute la radioactivité sanguine est présente sous forme hormonale.

La courbe d'élimination urinaire croît d'abord très rapidement de façon presque linéaire, pendant les trois premiers jours, puis ses varia-

tions sont moins rapides et elle atteint 62 % environ au quatrième jour et 72 % vers le sixième jour.

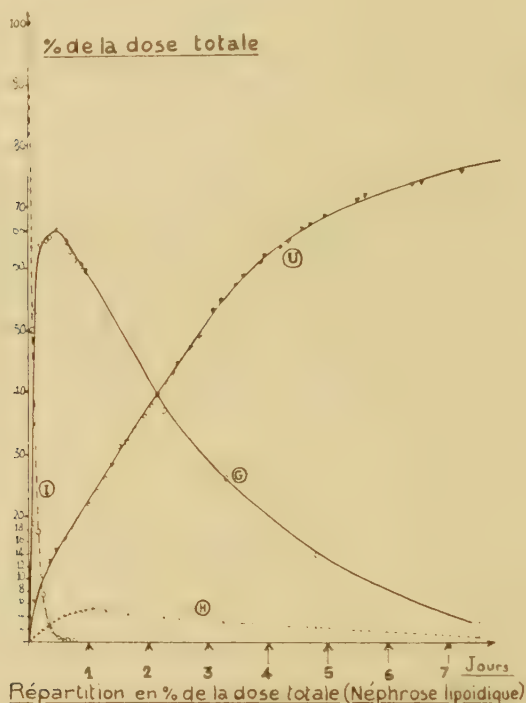


FIG. 19 — Constantes de l'expérience : I = 170 cm³ ; G (variable) de 8,000 à 4,000 cm³ ; H = 600 cm³.

$$k_{ig} = 63 \text{ cm}^3/\text{min.} = 37 \text{ \%}/\text{heure} ; k_{iu} = 7,5 \text{ cm}^3/\text{min.} ;$$

$$k_{hu} = 93 \text{ cm}^3/\text{min.}$$

L'observation des courbes de concentration nous permet de vérifier le caractère vraiment exponentiel de la courbe I. Elle permet, en outre, de distinguer deux parties dans la courbe d'élimination urinaire : la première avant la douzième heure correspond à une élimination urinaire en majeure partie minérale, la seconde, à partir de la vingt-quatrième heure, correspond à une élimination exclusivement protéique.

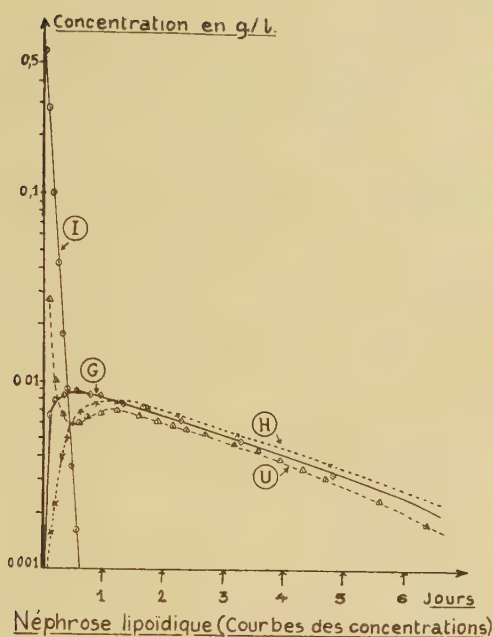


FIGURE 20

Dans sa première portion, la courbe U présente une variation presque parallèle à celle de I, dans la seconde, elle est presque confondue avec celle de H.

La courbe G augmente rapidement au début, car il y a une grande différence de concentration entre (G) et (I), puis elle atteint son maximum et décroît ensuite, conséquence de la baisse brutale de la concentration du compartiment (I) qui n'est plus alimenté, comme dans les problèmes précédents, par l'iode provenant de la dégradation hormonale.

Les variations de concentration de (H) : apparition rapide maximum vers la vingt-quatrième heure, et baisse progressive sont parallèles à celles du compartiment (G).

Conclusion.

Nous pouvons constater une parenté entre la forme des variations de nos courbes expérimentales et celles qui ont été obtenues chez les malades:

- mêmes allures générales des courbes ;
- mêmes valeurs maximum de G, obtenues aux mêmes heures ;
- apparition précoce de H ; maximum à la vingt-quatrième heure avec un chiffre relativement élevé ; baisse progressive au cours des jours suivants ;
- disparition extrêmement rapide de la fraction minérale du sérum (pratiquement nulle vers la quatrième heure) ;

- index de conversion =
$$\frac{H}{I + H}$$
 de l'ordre de 100 % à partir de la vingt-quatrième heure ;
- élimination urinaire régulièrement ascendante, totalement liée aux protéines à partir de la vingt-quatrième heure.

Les courbes expérimentales diffèrent néanmoins des courbes des malades par les points suivants :

- la baisse de la fixation thyroïdienne est plus rapide chez les malades que sur les courbes expérimentales ;
- l'élimination urinaire, par contre, y est sensiblement moins rapide, la raison en est probablement le choix d'une constante d'élimination urinaire protéique (k_{hu}) surestimée.

Nous aurions également pu obtenir une baisse plus rapide de la fixation thyroïdienne en utilisant un volume thyroïdien initial légèrement plus faible.

D'autre part, nous obtenons expérimentalement une élimination urinaire plus élevée que chez le sujet normal, car notre montage ne possède qu'une seule voie d'élimination du colorant. Il en résulte que notre courbe d'élimination urinaire doit mathématiquement tendre d'une manière asymptotique vers le chiffre de 100 % au bout d'un temps infini, alors que, chez le sujet, ce chiffre ne sera jamais atteint, étant donné l'importance relative de l'élimination iodée par d'autres voies, fécale notamment.

Nous aurions également obtenu une valeur plus faible pour U en tenant compte d'une légère réutilisation de l'iode provenant de la dégradation thyroxinienne, ce qui aurait diminué d'autant l'élimina-

tion urinaire de l'hormone. Cette expérience, néanmoins, permet de trouver l'ordre de grandeur des constantes du métabolisme iodé chez les sujets néphrotiques.

— Elle confirme l'hypothèse de l'hyperfixation thyroïdienne compensant imparfaitement l'élimination urinaire de la thyroxine.

— Le mouvement rapide de l'iode protéique explique la valeur anormalement élevée de la radioiodémie protéique à la vingt-quatrième heure et sa baisse consécutive.

— Elle montre que l'élimination urinaire du radioiode est en majorité minérale avant la sixième heure, et presque exclusivement liée aux protéines à partir de la vingt-quatrième heure.

CHAPITRE IX

COMMENTAIRES

Au terme de cette étude, nous pensons avoir montré qu'il existe une analogie satisfaisante entre les résultats fournis par notre modèle hydraulique et la réalité physiologique : en effet, les courbes obtenues expérimentalement sont, *au point de vue qualitatif*, comparables à celles que l'on observe chez l'homme ; d'autre part, elles nous permettent une meilleure interprétation de ces dernières, car dans tous les cas, nous avons trouvé les mêmes ordres de grandeur entre les deux catégories de courbes.

Au point de vue quantitatif, la précision des mesures obtenue sur l'appareil semble supérieure à celle que l'on peut avoir chez l'homme : cette différence de précision nous autorise à admettre que les grandeurs caractéristiques choisies pour notre « modèle » dans un cas défini, sont valables pour l'homme, même si les résultats diffèrent quelque peu. Il resterait à préciser dans quelles limites les constantes choisies pour l'appareil seront réputées acceptables pour le sujet.

Au départ, la solution expérimentale du problème pouvait sembler reposer sur des bases fragiles : en effet, la représentation d'un métabolisme par un ensemble de récipients, tubes de verre, robinets, pompes et agitateurs ne semblait guère proche de la réalité, et pourtant les résultats obtenus se sont avérés satisfaisants, ce qui montre que les équations régissant l'écoulement des liquides d'un compartiment de l'appareil à l'autre nous donnent une bonne représentation des lois du mouvement correspondant de l'iode dans l'organisme.

Ceci nous a amenés à poser quelques approximations que nous résumons :

— Les notions de *régime permanent* et d'*équilibre dynamique* nous conduisent à admettre que chez l'homme l'iodémie protidique est

relativement constante, ce qui est en accord avec la notion générale de régulation des phénomènes physiologiques dans le cadre de l'homéostasie : les dosages de l'iode stable, sous forme protéique, pratiqués chez le sujet à différents moments, semblent confirmer cette hypothèse.

Il est fort probable que la teneur en iode de la glande thyroïde soit relativement constante chez un individu donné pour satisfaire aux conditions d'un régime permanent. Dans un cas cependant (néphrose lipodique), cette notion d'équilibre dynamique a dû être abandonnée pour pouvoir représenter correctement le métabolisme de l'iode avec notre modèle ; mais l'appareil donne des résultats aussi valable lorsqu'il fonctionne en *déséquilibre dynamique*.

— Nous avons assimilé les passages de l'iode d'un compartiment vers l'autre à des *diffusions simples à travers des membranes*. Dans les cas du piégeage thyroïdien de l'iode minéral et de l'élimination urinaire, ces hypothèses correspondent à la notion de clearance thyroïdienne et surtout rénale, notion dont la valeur a été démontrée par la physiologie et la clinique.

Pour la synthèse intra-thyroïdienne, il était nécessaire d'assimiler l'ensemble des réactions chimiques aboutissant à la formation d'hormone à une *réaction chimique du premier ordre*. Quant à l'utilisation de l'hormone et sa dégradation au niveau des tissus, il est moins certain qu'elle soit directement proportionnelle au taux de l'hormone dans les liquides interstitiels bien que le dosage de l'iodémie protidique soit un argument en faveur de cette hypothèse.

Néanmoins, le bien-fondé de ces approximations s'est trouvé vérifié par la cohérence des résultats expérimentaux. Même si elles étaient critiquables par certains points, elles n'en étaient pas moins nécessaires à l'étude d'un métabolisme au moyen d'isotopes utilisés comme traceurs.

Les possibilités de cet appareil peuvent être étendues en multipliant le nombre de ses compartiments ainsi que le nombre et l'ordre des connections entre ceux-ci.

On pourra, par exemple, l'appliquer à l'étude des goîtres, en utilisant plusieurs compartiments thyroïdiens correspondant aux zones actives et inactives de la glande. On pourra également utiliser d'autres types de déséquilibre dynamique pour l'étude des carences iodées. Cependant, on n'a pas intérêt à trop compliquer les modèles, car,

dans l'état actuel de nos connaissances, une complexité extrême finirait par perdre toute signification physiologique.

On pourrait imaginer d'autres types de modèles (modèles mécaniques) ; on réalise déjà des modèles électriques : ces derniers sont représentés par un réseau de condensateurs relié à des résistances purement chimiques et dans lesquels le déplacement des charges électriques symbolise le déplacement de la substance marquée. Mais si ces derniers ont l'avantage d'être plus souples et de donner une réponse beaucoup plus rapide, le modèle hydrodynamique, par contre, permet une représentation plus imagée et plus accessible du métabolisme de l'iode chez l'homme.

CONCLUSIONS

I. — Après avoir présenté un rappel schématique du métabolisme de l'iode chez l'homme, nous avons indiqué les principales méthodes d'exploration de ce métabolisme utilisées au Laboratoire de Physique Biologique de la Faculté de Médecine de Lyon (tests à l'iode radio-actif et dosages de l'iode stable).

II. — Nous avons rappelé les résultats normaux et essayé de les interpréter d'une manière qualitative.

III. — Pour poser les bases de l'interprétation quantitative, nous avons été amenés à considérer le métabolisme de l'iode sous l'aspect d'un ensemble de *compartiments* de volumes constants, se vidant les uns dans les autres par des circuits à débits constants et à définir les notions de *régime permanent* et de *régime transitoire*.

IV. — Nous avons analysé mathématiquement le problème du métabolisme de l'iode et montré comment on peut calculer les constantes de transfert dans quelques cas simples (myxœdème total, goître colloïde).

V. — L'étude plus poussée du problème exigeait l'utilisation d'un « modèle » réalisant une analogie hydraulique avec le métabolisme iodé : nous avons réalisé et mis au point un tel appareil.

VI. — Utilisé en équilibre dynamique, cet appareil nous a permis d'étudier les cas du sujet normal, du goître parenchymateux hyperplasique et de la maladie de Basedow ; utilisé en déséquilibre dynamique, il nous a permis d'étudier la néphrose lipoidique.

VII. — Après avoir énoncé les *lois de variations des activités spécifiques*, nous avons pu, dans le cas du *sujet normal*, vérifier les valeurs des constantes de transfert et des quantités d'iode stable, généralement admises, et nous avons reconnu l'intérêt de pratiquer les mesures de la radioactivité protéique chez l'homme au quatrième jour.

VIII. — Le goître parenchymateux hyperplasique et la maladie de Basedow correspondent à des *hyperfixations thyroïdiennes à mouve-*

ment rapide. Les métabolismes iodés de ces deux affections peuvent être reproduits expérimentalement avec des constantes très voisines : l'un et l'autre sont obtenus en utilisant des constantes de transfert k_{ig} , k_{gh} , k_{hi} , neuf fois supérieures à la normale environ ; ils ne diffèrent que par le volume du compartiment thyroïdien qui, notablement diminué dans la maladie de Basedow, a permis de reproduire l'angle de fuite de GILBERT-DREYFUS.

IX. — La *néphrose lipoidique* a pu être reproduite expérimentalement en réalisant une importante fuite urinaire d'iode hormonal, ce qui nous a permis de négliger dans ce cas le cycle de réutilisation de l'iode protéique. Ce montage permet également d'obtenir un angle de fuite important.

X. — L'appareil réalisé peut faciliter l'interprétation qualitative des résultats cliniques ; il réalise une excellente méthode d'interprétation *semi-quantitative*, et son utilisation dans un but *quantitatif* n'est limitée que par l'imprécision des mesures chez l'homme.

XI. — Il pourra être utilisé de manières très diverses : en augmentant le nombre des compartiments, en variant l'ordre de leurs connexions et en réalisant tous les types possibles de déséquilibre dynamique, on obtiendra une interprétation convenable des différents problèmes posés par l'exploration à l'aide du radioiode, quelle que soit leur complexité.

Le Doyen,
H. HERMANN.

Le Président de la Thèse,
BERNHEIM.

Vu et permis d'imprimer :
Lyon, le 16 Novembre 1955.

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université,
André ALLIX.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) Gordon L. BROWNELL : Analyses of techniques for the determination of the thyroid function with Radio iodine. *J. of Cl. endocr.* Vol. 11, n° 10, octobre 51, p. 1095-1105.
- (2) D.-B. ZILVERSMITH, M.-L. SHORE : A hydrodynamic model of isotope distribution in living organism, *Nucleonics*, t. 10, octobre 52.
- (3) Louis C. LAX and Gerald A. WRENSHALL : Measurement of turnover rates in systems of Hydrodynamic Pools out of dynamic equilibrium. *Nucleonics*, vol. 11, avril 53, p. 18.
- (4) C.-W. SHEPPARD : The theory of the study of transfers with a multi-compartment system using isotope tracers. *J. Appl. Phys.*, 19, 70, 1948.
- (5) J. GINDREY : L'apport des techniques au radio-iode dans l'étude physiopathologique du goître du jeune. *Thèse*, Lyon, 1952.
- (6) Douglas S. RIGGS : Quantitative aspects of Iodine Metabolism in man. *Pharmacological Review*. T. 4, 1952, p. 285-369.
- (7) F. Raymond KEATING, J. R. and A. ALBERT : The metabolism of Iodine in man as disclosed with the use of Radio-iodine. *Recent progress in hormone research*. Vol. 4, p. 429-481, 1949.
- (8) P. DAUDIN-CLAVAUD : Contribution à l'étude des tests au radio-iode et dosage de l'iodémie protéique dans l'exploration fonctionnelle de la glande thyroïde. *Thèse*, Lille, 1955.
- (9) M. BERGER : Les Radioéléments artificiels et leur utilisation en clinique. *Presse médicale*, 7-2-51.
- (9 bis) M. BERGER : Le métabolisme de l'iode chez les sujets porteurs d'un goître simple. *La Revue du Praticien* (sous presse).
- (10) P. ROUBINET : Iode radioactif et physiologie du cancer thyroïdien. *Thèse*. Lyon, 1952.
- (11) M. BERGER et R. MORET : Les modèles du métabolisme de l'iode. *J. Phys. et le radium* (sous presse).
- (12) P. GUINET et M. BERGER : Faits cliniques et expérimentaux sur les goîtres avec hypothyroïdie provoqués par le Diméthylthiohydantoïne. *Les Annales d'endocr.* t. 12, n° 4, 1951, p. 549-554.

- (12 bis) M. BERGER et P. GUINET : Exploration au Radioiode des goitres provoqués par la Diméthylthiohydantoïne. *Les Annales d'endocr.*, t. 12, n° 4, 1951, p. 549-554.
- (13) C. H. JAIMET and THODI : Further clinical studies of thyroid and salivary Gland function with Radio-Iodine. *Communication à la conférence internationale sur l'utilisation pacifique de l'énergie atomique*. Genève, 1955.
- (14) W. T. SALTER, M. DE VISSCHER, G. B. MC ADAMS and I. ROSENBLUM : Blood-Iodine fractions and radioactivity under Therapy. *J. of clin. endocr.*, vol. 11, octobre 51, p. 1143.
- (16) GILBERT-DREYFUS et ZARA : Le diagnostic des hyperthyroïdies frustes par l'épreuve de fixation thyroïdienne de l'iode radioactif. *Presse médicale*, t. 60, p. 617, 1952.
- (17) R. MORET : Mesure globale de la fixation du Radioiode par le corps thyroïde. *J. de Radiologie et d'Electrologie*, t. 33, p. 66, 1952.
- (18) J. COURSAGET, G. RICHEL, R. NORDMANN et J. HAMBURGER : Elimination urinaire des albumines marquées par l'iode radioactif (I131) chez le sujet atteint de néphrose lipoïdique. *Bulletin de la société médic. des hôp. de Paris* ; p. 1778-1786, 1952,
- (19) S. CRUCHAUD, C. MAHAIM, B. SCAZZIGA et A. VANNOTI : Fonction thyroïdienne et néphrose lipoïdique. *Schweiz. med. W'ochen-schr.* 1954, n° 17, p. 478-481.
-

TABLE DES MATIERES

<i>Introduction</i>	11
CHAPITRE I : Rappel schématique du Métabolisme de l'iode chez l'homme normal	13
CHAPITRE II : Méthode d'exploration du Métabolisme iodé	19
CHAPITRE III : Les résultats normaux - Essais d'interprétation.....	23
CHAPITRE IV : Analyse mathématique du Métabolisme de l'iode....	31
CHAPITRE V : Réalisation d'un modèle hydrodynamique de métabolisme de l'iode	47
CHAPITRE VI : Expérimentation de type sujet normal (équilibre dynamique)	57
CHAPITRE VII : Les hyperfixations thyroïdiennes à mouvement rapide (goitre perenchymateux hyperplasique et maladie de BASEDOW)	63
CHAPITRE VIII : Expérimentation en déséquilibre dynamique (néphrose lipoïdique)	73
CHAPITRE IX : Commentaires	83
<i>Conclusions</i>	87
BIBLIOGRAPHIE	89
